

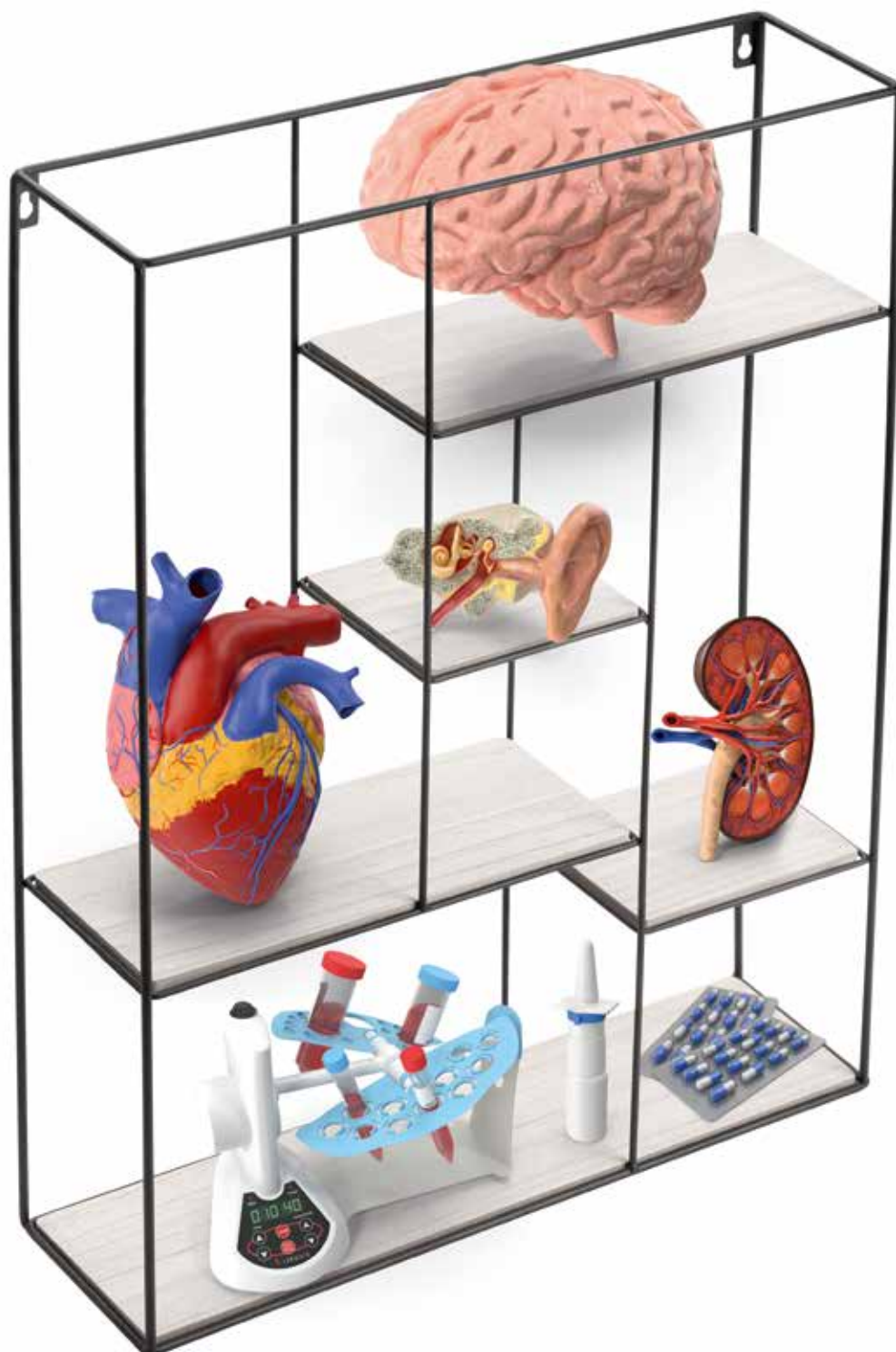


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | №23

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПОЛИКЛИНИКА

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик 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: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям 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 Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами 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» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свищушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician 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: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
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 "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on December 30, 2022.
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: 23 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>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svislushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик 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., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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., доцент, 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*)

Богачев 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*)

Гусаев 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 дерматологии 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., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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; заведующий отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштукин 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*)

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

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

Фасасхов 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*)

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

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. 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, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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. Vyalkova, 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. Gnusaev, 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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) (*Allergology, Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E.L. Nasonov, Acad. 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*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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 Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

Содержание

Новости. Открытия и события 10

Кардиология

Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Стрюк Р.И.,
Лобанова Е.Г., Кувырдина Н.О.
Эффективность применения триметазидина
при терапии больных хронической сердечной
недостаточностью с кардиопульмональной
патологией 24

Неврология

Шишкова В.Н.
Когнитивные расстройства у пациентов
с цереброваскулярными заболеваниями
в терапевтической практике: алгоритмы
диагностики и ведения 33

Рахматуллина Э.Ф., Кочергина О.С.,
Хайбуллина Д.Х.
Опыт применения дипиридамола во вторичной
профилактике ишемического инсульта 42

Кабачева Е.Н., Ершов А.В., Литвицкий П.Ф.,
Реджепов Д.Т., Поздняков А.А.
Закономерности и особенности течения раннего
и позднего этапов восстановительного периода
после ишемического инсульта, развившегося
на фоне COVID-19 50

Головачева В.А., Табеева Г.Р., Фатеева Т.Г.
Ведение пациентов со скелетно-мышечной
болью в спине и коморбидной тревогой 60

Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневышев Е.Н.,
Ветрова Т.В.
Общая характеристика и особенности применения
нестероидных противовоспалительных препаратов
при лечении дорсопатий в клинической
практике (обзор литературы) 68

Зиновьева О.Е., Головачева В.А.
Когнитивно-функциональная терапия
и нестероидные противовоспалительные средства
в лечении боли в нижней части спины 78

Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В.
Болевая диабетическая полиневропатия:
современные подходы к диагностике и лечению 86

Застенская Е.Н., Антоненко Л.М.
Оптимизация ведения пациентов
с персистирующим постуральным
перцептивным головокружением и мигренью 94

Есин Р.Г., Хайбуллина Д.Х.
Соматические маски тревожного расстройства
и возможности терапии 102

Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Миронова Е.В.,
Долдо Н.М.
Психологический стресс и заболевания
сердечно-сосудистой системы:
клинический случай 110

Пульмонология, отоларингология

Павленко Е.П., Рачина Н.В., Епифанова С.В.
Ингаляционная терапия сурфактантом
в комплексном лечении туберкулеза легких:
обзор клинических случаев 118

Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Гизингер О.А.,
Зырянова К.С., Белошангин А.С.
Рациональный подход медикаментозной терапии
острого бактериального синусита у пациентов,
перенесших коронавирусную инфекцию 126

Зайцев А.А., Куликова Н.А., Филон Е.А.,
Будорагин И.Е., Беднова В.Е., Сардалова Р.Э.
Клиническая эффективность мукоактивной
терапии 7%-м гипертоническим раствором
у пациентов с острым бронхитом 136

Гастроэнтерология

Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И.,
Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Морозов В.Г.,
Хоронько Ю.В.
Роль тромбоцитопении в клинической практике
ведения пациентов с циррозом печени:
мнение экспертов в области терапевтической
и хирургической гепатологии 142

Суплотова Л.А., Федорова А.И., Кульмаметова Д.С.,
Душина Т.С., Макарова О.Б.
Перспективы использования препаратов группы
агонистов рецепторов глюкагоноподобного
пептида 1 в лечении неалкогольной
жировой болезни печени 148

Копылова Д.В., Пономарева Е.Н.
Оценка эффективности препарата диоскореи
в терапии пациентов с неалкогольной
жировой болезнью печени и дислипидемией 156

Минушкин О.Н.
Клинические маски или варианты течения
билиарной патологии: диагностика,
выбор рациональной фармакотерапии 162

Павленко О.А., Трынченкова Н.Н., Ворожцова И.Н.,
Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Харахула М.И.
Механизмы влияния ребамипида в терапии
хронической эрозивной гастрита
у больных сахарным диабетом 1-го типа 168

Костюченко Л.Н., Васина Т.А., Лычкова А.Э.
Микробиота кишечника – один из ключевых
регуляторов метаболических заболеваний 174

Лялюкова Е.А., Павлова Н.В.
Эффективность фиксированной комбинации
омепразола и домперидона для лечения
пациентов с функциональной диспепсией:
результаты исследования TANDEM 181

Эндокринология

Демидова Т.Ю., Кочина А.С., Короткова Т.Н.
Метаболизм кишечной микробиоты
и его роль в течении сахарного диабета 192

Вербовой А.Ф., Вербовой Н.И., Долгих Ю.А.
Фиксированные комбинации сахароснижающих
препаратов в лечении пациентов с сахарным
диабетом 2-го типа 199

Булгакова С.В., Саверская Е.Н., Шаронова Л.А.,
Долгих Ю.А., Косарева О.В.
Биосимилар аналога инсулина ларгин:
доказанная безопасность, эффективность,
взаимозаменяемость 207

Трошина Е.А., Терехова М.А.
Физиологические эффекты тиреоидных
гормонов в аспекте коморбидности
и здорового долголетия 216

Гинекология

Семенченко С.И., Каспарова А.Э., Черус Л.А.,
Чёрная Е.Е.
Эффективность эндометриального скретчинга
при лечении бесплодия с помощью
вспомогательных репродуктивных технологий 224

Аверьянская М.Н., Бахтияров К.Р., Чилова Р.А.
Лапароскопический серкляж – эффективный
метод лечения истмико-цервикальной
недостаточности 231

Хаченко Е. П., Пустынинкова М.Ю.,
Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Сальникова С.А.
Особенности клинической картины
и выраженности болевого синдрома
у девочек с генитальным эндометриозом
на фоне консервативной терапии заболевания
в подростковом возрасте 236

Жилинкова Н.Г., Апресян С.В., Апресян С.С.
Прогнозирование послеродового
эндометрита у рожениц после родов
через естественные родовые пути 247

Офтальмология

Бржеский В.В., Романова Е.А., Киреева В.А.
Современные направления слезозаместительной
терапии больных с синдромом «сухого глаза» 255

Приходько В.А., Оковитый С.В.
Возможности и перспективы антиоксидантной
терапии в лечении заболеваний глаз 263

Сурнина З.В., Суханова Е.В., Гамидов А.А.
Клиническая манифестация эпителиальной
дистрофии роговицы после LASIK 275

Дерматовенерология

Тлиш М.М., Шавилова М.Е.
Обострение акне: роль экспозом-факторов
и современные тенденции
поддерживающей терапии 284

Педиатрия

Саверская Е.Н.
Взгляд родителей на вопросы и проблемы
управления сахарным диабетом 1-го типа
у детей и подростков в повседневной жизни:
результаты всероссийского социологического
опроса «ВОСХОД» 290

Диссертант

Жукова О.В., Атабиева А.А., Терещенко А.В.,
Доля О.В., Уткин Д.В.
Макрохейлит как проявление синдрома
Мелькерссона – Розенталя 299

COVID-19*

Темирбулатов И.И., Крюков А.В., Мирзаев К.Б.,
Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А.,
Согаева Ж.А., Жирякова А.С., Шевчук Ю.В.,
Вечорко В.И., Аверков О.В., Сычев Д.А.
Оценка ассоциации полиморфизмов CES1
(rs2244613) с безопасностью применения
ремдесивира у госпитализированных
пациентов с COVID-19 304

Янушевич О.О., Романов А.О., Ивкина М.В.,
Архангельская А.Н., Шарипова М.М.,
Яковлева М.В., Шантырь И.И., Власенко М.А.,
Гуревич К.Г., Левченко О.В., Маев И.В.
Факторы, ассоциированные с тяжелым течением
новой коронавирусной инфекции. 310

Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А.,
Власенко А.Е., Гнеушева Т.Ю., Тер-Акопян К.А.,
Аллабердина Д.У.
Анализ тяжести и оценка прогноза у пожилых
пациентов с бронхальной астмой и тяжелой
формой COVID-19 319

Андрианов А.В., Дроздова М.В.,
Преображенская Ю.С.
Особенности патологии лимфоидного кольца
глотки у детей в период пандемии COVID-19 330

Потанина О.Н., Айрапетян С.А., Мазуренко С.О.,
Стрижелецкий В.В., Пальчикова Л.С.,
Теплякова Н.А., Ермолаева Л.Г., Гомон Ю.М.,
Семиголовский Н.Ю.
Повторное стационарное лечение пациентов
с COVID-19: причины, особенности, исходы 335

Практика*

Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В.
Особенности предоперационной диагностики
хронического лимфопролиферативного синдрома
лор-органов у детей раннего возраста 343

Исаченко В.С., Хамгушкеева Н.Н.,
Блинова М.Л., Цыдыпова Д.А., Сотникова К.И.,
Дворянчиков В.В.
Медицинские и социальные аспекты проблемы
хронических гнойных средних отитов 349

Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Щербакова Л.В.
Особенности формирования менопаузального
метаболического синдрома при артериальной
гипертензии 357

Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Шаповалов В.В.,
Алешко О.В.
Телемедицинские технологии: от теории
к практике 366

Кобзева Н.Д., Мартынов А.И.
Особенности прогнозирования фатальных
и нефатальных случаев ишемического
инсульта у пациентов с периферическим
атеросклерозом в отдаленном периоде 373

Парфенов А.И., Князев О.В., Костюченко Л.Н.,
Кулаков Д.С., Дегтерев Д.А., Лычкова А.Э.
Тромбофилия у больных с синдромом
суперкороткой тонкой кишки 380

Content

News, discoveries and events10

Cardiology

- Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Stryuk R.I., Lobanova E.G., Kuvyrina N.O.
The effectiveness of trimetazidine in the treatment of CHF patients with cardiopulmonary pathology24

Neurology

- Shishkova V.N.
Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases in therapeutic practice: diagnostic and management algorithms33
- Rakhmatullina E.F., Kochergina O.S., Khaibullina D.K.
Experience of the use of dipyridamole for secondary prevention of ischemic stroke42
- Kabaeva E.N., Ershov A.V., Litvitskiy P.F., Rejepov D.T., Pozdnyakov A.A.
Patterns and features of the course of the early and late stages recovery period after ischemic stroke associated with COVID-1950
- Golovacheva V.A., Tabeeva G.R., Fateeva T.G.
Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety60
- Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N., Vetrova T.V.
General characteristics and features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsopathies in clinical practice (literature review)68
- Zinoviyeva O.E., Golovacheva A.A.
Cognitive functional therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain78
- Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V.
Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment86
- Zastenskaya E.N., Antonenko L.M.
Optimizing the management of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine94
- Esin R.G., Khaibullina D.Kh.
Somatic masks of anxiety disorder and therapy opportunities102
- Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Mironova E.V., Doldo N.M.
Psychological stress and cardiovascular diseases: clinical case110

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Pavlenko E.P., Rachina N.V., Epifanova S.V.
The surfactant inhaled therapy in a complex lung tuberculosis treatment: clinical reviews118
- Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Gizering O.A., Zyryanova K.S., Beloshangin A.S.
A rational approach to drug therapy of acute bacterial sinusitis in patients who have had a coronavirus infection126
- Zaitsev A.A., Kulikova N.A., Filon E.A., Budoragin I.E., Bednova V.E., Sardalova R.E.
Clinical efficacy of mucoactive therapy with 7% hypertonic saline in patients with acute bronchitis136

Gastroenterology

- Maevskaya M.V., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Morozov V.G., Khoronko Y.V.
The role of thrombocytopenia in the clinical management of patients with liver cirrhosis: opinion of experts in therapeutic and surgical hepatology142

- Suplotova L.A., Fedorova A.I., Kulmametova D.S., Dushina T.S., Makarova O.B.
Prospects for the use of drugs from the group of agonists of glucagon-like peptide-1 receptors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease148

- Kopylova D.V., Ponomareva E.N.
Evaluation of the effectiveness of the dioscorea in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia156

- Minushkin O.N.
Clinical masks or manifestations of the biliary sample: diagnosis, choice of natural pharmacotherapy162

- Pavlenko O.A., Trynchenkova N.N., Vorobjova I.N., Oleynik O.A., Samoilova Iu.G., Kharakulakh M.I.
Mechanisms of action of rebamipide in the treatment of chronic erosive gastritis patients with type 1 diabetes mellitus158

- Kostyuchenko L.N., Vasina T.A., Lychkova A.E.
Gut microbiota as one of the key regulators of metabolic diseases174

- Lyalyukova E.A., Pavlova N.V.
Efficacy of omeprazole and domperidone fixed combination in the treatment of patients with functional dyspepsia: results from TANDEM study181

Endocrinology

- Demidova T.Yu., Kochina A.S., Korotkova T.N.
Metabolism of gut microbiota and its role in state of diabetes mellitus192

- Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A.
Fixed combinations of hypoglycemic drugs in the treatment of patients with type 2 diabetes199

- Bulgakova S.V., Saverskaya E.N., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A., Kosareva O.V.
Biosimilar of analogue of insulin glargine: proven safety, effectiveness interchangeability207

- Troshina E.A., Terekhova M.A.
Physiological effects of thyroid hormones in the aspect of comorbidity and healthy longevity216

Gynecology

- Semenchenko S.I., Kasparova A.E., Chegus L.A., Chernaya E.E.
Effectiveness of endometrial scratching in infertility treatment with assisted reproductive technologies224

- Averiasina M.N., Bakhtiyarov K.R., Chilova R.A.
Laparoscopic cerclage – an effective method of treating cervical insufficiency231

- Khashchenko E.P., Pustynnikova M.Yu., Kyurdzidis S.O., Uvarov E.V., Salnikova S.A.
Features of the clinical picture and severity of pain syndrome in girls with genital endometriosis on the background of conservative therapy of the disease in adolescence236

- Zhilinkova N.G., Apresyan S.V., Apresyan S.S.
Prediction of postpartum endometritis in women after vaginal birth247

Ophthalmology

- Brzheskiy V.V., Romanova E.A., Kireeva V.A.
Modern trends in tear replacement therapy for patients with dry eye syndrome255

- Prikhodko V.A., Okovityi S.V.
Possibilities and prospects for antioxidant therapy in ocular diseases263

- Surnina Z.V., Sukhanova E.V., Gamidov A.A.
Clinical manifestation of corneal epithelial dystrophy after LASIK275

Dermatovenereology

- Tlish M.M., Shavilova M.E.
Acne exacerbation: the role of exposome factors and current trends in maintenance therapy284

Pediatrics

- Saverskaya E.N.
Parents' view on issues and problems of managing type 1 diabetes in children and adolescents in everyday life: results of the all-russian sociological survey "VOSHOD"290

Dissertant

- Zhukova O.V., Atabieva A.Y., Tereshchenko A.V., Dolya O.V., Utkin D.V.
Macrohepatitis as a manifestation of Melkersson – Rosenthal syndrome299

COVID-19*

- Temirbulatov I.I., Kryukov A.V., Mirzaev K.B., Denisenko N.P., Abdullaev S.P., Sozaeva Z.A., Kachanova A.A., Zhiryakova A.S., Shevchuk Y.V., Vechorko V.I., Averkov O.V., Sychev D.A.
Evaluation of the association of CES1 (rs2244613) polymorphisms with the safety of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19304

- Yanushevich O.O., Romanov A.O., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Sharipova M.M., Yakovleva M.V., Shantyr I.I., Vlasenko M.A., Gurevich K.G., Levchenko O.V., Maev I.V.
Prospects for studying the role of some essential and toxic trace elements in the pathogenesis of COVID-19310

- Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Pozdniakova A.A., Vlasenko A.E., Gneusheva T.Yu., Ter-Akopian K.A., Allaberdina D.U.
Analysis of severity and evaluation of prognosis in elderly patients with bronchial asthma and severe COVID-19319

- Andrianov A.V., Drozdova M.V., Preobrazhenskaya Y.S.
Features of the pathology of the lymphoid ring of the pharynx in children during the COVID-19 pandemic330

- Potantina O.N., Ayrapetyan S.A., Mazurenko S.O., Strizheletsky V.V., Palchikova L.S., Gomom Iu.M., Ermolaeva L.G., Teplyakova N.A.
Hospital readmissions of patients with COVID-19: causes, features, outcomes335

Practice*

- Drozdova M.V., Larionova S.N., Tyrnova E.V.
Features of preoperative diagnosis of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children343

- Isachenko V.S., Khamgushkeeva N.N., Blinova M.L., Tsydykova D.A., Sotnikova K.I., Dvoryanchikov V.V.
Medical and social aspects of the problem of chronic purulent otitis media349

- Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Shcherbakova L.V.
Features of the development of menopausal metabolic syndrome in arterial hypertension357

- Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Shapovalov V.V., Aleshko O.V.
Telemedical technologies: from theory to practice366

- Kobzeva N.D., Martynov A.I.
Features of prediction of fatal and non-fatal cases of ischemic stroke in patients with peripheral atherosclerosis in the long-term period373

- Parfenov A.I., Knyazev O.V., Kostyuchenko L.N., Kulakov D.S., Degterev D.A., Lychkova A.E.
Thrombophilia in a patient with short bowel syndrome380

Эффективность применения триметазида при терапии больных хронической сердечной недостаточностью с кардиопульмональной патологией

А.Г. Евдокимова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>, aevdokimova@rambler.ru

В.В. Евдокимов¹, <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>, vvevdokimov@rambler.ru

Р.И. Стрюк¹, <https://orcid.org/0000-0002-2848-046X>, rstryuk@list.ru

Е.Г. Лобанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

Н.О. Кувырдина², Mdvikasol@gmail.com

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

² Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Резюме

Введение. В статье освещается важность оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с коморбидной кардиопульмональной патологией, а именно ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Представлены результаты собственного исследования по оценке клинической эффективности включения триметазида в состав комплексной терапии коморбидной патологии.

Цель. Изучить клиническую эффективность применения триметазида в составе комплексной терапии пациентов с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

Материалы и методы. Исследовано 60 больных с ХСН II–III ФК, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 45\%$ на фоне постинфарктного кардиосклероза и ХОБЛ 2–3-й степени ограничения воздушного потока. Больные распределялись в 2 группы: 1-я (30 больных) принимала триметазидин; 2-я (30 больных) получала терапию без добавления триметазида. Оценивалась динамика: клинического состояния с применением ШОКС, ФК ХСН, теста с 6-мин. ходьбой, качества жизни (MLHFQ, SGRQ), показателей СМАД и ХМ ЭКГ, ЭХОКГ, ФВД, агрегации тромбоцитов и вязкости крови.

Результаты и заключение. Применение триметазида в составе терапии привело к улучшению клинического течения заболевания, достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке. Уменьшилось количество и продолжительность эпизодов ишемии на 34 и 39% ($p < 0,05$). Количество приступов стенокардии за неделю и потребность в нитроглицерине уменьшились на 65 и 42% ($p < 0,05$) соответственно. Отмечено улучшение показателей внутрисердечной и периферической гемодинамики. Так, ФВЛЖ увеличилась на 21%, давление в легочной артерии снизилось на 18%, улучшились показатели ФВД, агрегации тромбоцитов и реологии крови. Отмечалась более положительная динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: триметазидин, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиопульмональная патология

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Стрюк Р.И., Лобанова Е.Г., Кувырдина Н.О. Эффективность применения триметазида при терапии больных хронической сердечной недостаточностью с кардиопульмональной патологией. *Медицинский совет*. 2022;16(23):24–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-24-32>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of trimetazidine in the treatment of CHF patients with cardiopulmonary pathology

Anna G. Evdokimova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>, aevdokimova@rambler.ru

Vladimir V. Evdokimov¹, <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>, vvevdokimov@rambler.ru

Raisa I. Stryuk¹, <https://orcid.org/0000-0002-2848-046X>, rstryuk@list.ru

Elena G. Lobanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

Natalia O. Kuvyrkina², Mdvikasol@gmail.com

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

² City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

Abstract

Introduction. The article highlights the importance of optimizing the treatment of chronic heart failure (CHF) in patients with comorbid cardiopulmonary pathology, namely ischemic heart disease (CHD) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The results of our own research on the evaluation of the clinical efficacy of trimetazidine inclusion in the complex therapy of comorbid pathology are presented.

Objective. To study the clinical efficacy of trimetazidine as part of the complex therapy of patients with ischemic heart failure in combination with COPD.

Materials and methods. 60 patients with CHF II-III FC, left ventricular ejection fraction (LVEF) <45% were studied against the background of postinfarction cardiosclerosis and COPD of 2–3 degrees of airflow restriction. The patients were divided into 2 groups: 1st (30 patients) took trimetazidine; 2nd (30 patients) received therapy without the addition of trimetazidine. The dynamics of: clinical condition with the use of SHOCK, FC CHF, test with 6-min. walking, quality of life (MLHFQ, SGRQ), indicators of 24-bifunctional monitoring, TTE, spirometry, platelet aggregation and blood viscosity.

Results and conclusion. The use of trimetazidine as part of therapy led to an improvement in the clinical course of the disease, significantly increased exercise tolerance. The number and duration of ischemia episodes decreased by 34 and 39% ($p < 0.05$). The number of angina attacks per week and the need for nitroglycerin decreased by 65% and 42% ($p < 0.05$), respectively. There was an improvement in intracardiac and peripheral hemodynamics. Thus, LV LV increased by 21%, pulmonary artery pressure decreased by 18%, the indicators of LVD, platelet aggregation and blood rheology improved. There was a more positive dynamics of lipid peroxidation and antioxidant system indicators compared to the control group.

Keywords: trimetazidine, deprenorm, chronic heart failure, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, cardiopulmonary pathology

For citation: Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Stryuk R.I., Lobanova E.G., Kuvyrkina N.O. The effectiveness of trimetazidine in the treatment of CHF patients with cardiopulmonary pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-24-32>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем имеет огромное медико-социальное значение, определяя высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире. Согласно результатам клинических исследований, больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в 25–30% имеют хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), которая является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при недостаточности кровообращения и способствует ее декомпенсации [1–3].

Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и ХОБЛ в старших возрастных группах превосходит частоту любой другой нозологической констелляции, создает определенные трудности в диагностике, требует более тщательного обследования и затрудняет выбор эффективной терапии. Установлено, что у больных ИБС при исследовании могут выявляться респираторные нарушения в 30–90% случаев, и прогноз таких пациентов определяет скорость прогрессирования сердечной и легочной недостаточности [4, 5]. Конечным этапом прогрессирования ИБС и ХОБЛ является развитие и прогрессирование ХСН. Установлено, что клинические проявления ИБС на фоне ХОБЛ отличаются от классического описания симптомом коронарного заболевания. Отмечено, что на фоне гипоксии болевая ишемия миокарда переходит в безболевые формы, которые также прогностически опасны [6, 7].

ХСН ишемического генеза и ХОБЛ являются двумя взаимоотягощающими заболеваниями, приводящими к достаточно высокой смертности, которая составляет в этой группе больных около 50% [8–10].

Развивающийся кардиопульмональный континуум, в котором ХОБЛ играет важную роль значимого фактора риска, ухудшает прогноз ХСН. Установлено, что прогноз больных при таком тандеме определяет не только про-

грессирование недостаточности кровообращения, но и уровень объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1) [10]. Кроме того, уже при ранних стадиях развития ХОБЛ имеет место гипоксия, приводящая также к гиперактивации РААС. Выделяемый при этом ангиотензин II стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов альвеолярными клетками типа I, что еще больше вызывает повреждение легочной ткани и способствует развитию фиброза вокруг бронхиол, разрушение легочного сосудистого рисунка с последующими вентиляционно-перфузионными нарушениями, которые также вносят вклад в патогенез указанных заболеваний [11, 12].

Все перечисленное способствует прогрессированию системной и легочной гипертензии, вызывая общее воспаление с повышением уровня высокочувствительного С-реактивного белка, нейтрофилов, фибриногена, интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8); фактора некроза опухоли- α , молекул межклеточной адгезии (VCAM-1) и пр., что приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и поражению органов-мишеней. Увеличение свободно-радикального окисления еще больше усиливает ЭД. Таким образом создаются условия для развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Гиперактивация РААС сопровождается активацией САС, парасимпатической системы, увеличением нагрузки на сердце, развитием ишемии миокарда, повышением потребности миокарда в кислороде, ишемией почек, синдромом задержки натрия и воды, развитием отека, гиперальдостеронемией, повышением вазопрессина, эндотелина, токсическим повреждающим действием на кардиомиоциты, вызывая их дисфункцию и некроз; стимуляцией реакции генетического ответа и клеточного роста, ведущих к гипертрофии кардиомиоцитов и гиперплазии фибробластов, активации апоптоза. Таким образом, перечисленные патогенетические факторы вначале на клеточном уровне, затем на полиорганном, способствуют процессам ремоделирования легких с деструкцией паренхимы

и развитию эмфиземы, а также вызывают структурно-функциональные изменения сердечной мышцы обоих желудочков, ухудшая течение ХСН [7, 8, 11, 12].

Современная терапия ХСН и ХОБЛ основывается на отечественных и международных рекомендациях, и на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей ХСН [10].

Проблема диагностики и лечения ХСН ишемического генеза и ХОБЛ в отдельности изучена достаточно полно. Однако определенные трудности представляет диагностика ХСН у больных с ХОБЛ, что обусловлено сходными клиническими симптомами. Поэтому для ранней диагностики ХСН в сочетании с ХОБЛ большое значение имеет исследование биохимического маркера – натрийуретического пептида: BNP или NT-proBNP [1, 3].

В настоящее время имеются единичные исследования, посвященные ведению больных с сочетанными формами коронарной, сердечной и дыхательной недостаточности. Исходя из вышеизложенного, патогенетически оправданно дополнительно к базисной терапии применение цитопротективной терапии, носящей мультисистемный характер. Наиболее изученным, испытанным в клинической практике, обладающим антиишемическим и плеiotропным эффектами является миокардиальный цитопротектор триметазидин [13, 14].

В проведенном исследовании мы оценили эффективность включения триметазидина (35 мг) в комплексную терапию ХСН у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ. Триметазидин является первым миокардиальным цитопротектором и стал применяться в клинической практике с 1997 г. как препарат для метаболической терапии стабильной стенокардии, что в дальнейшем было подтверждено в рекомендациях европейского общества кардиологов в 2006 г. В реальной клинической практике имеется значительный опыт применения триметазидина в дозе 35 мг дважды в сут. Препарат характеризуется модифицированным высвобождением активного вещества, которое распределено равномерно в гидрофильном матриксе, что дает равномерное его поступление в кровоток и поддерживает антиишемическое действие в течение суток [13–15].

В настоящее время, благодаря результатам проведенных контролируемых клинических исследований, препарат входит в рекомендации Российского общества кардиологов, Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АКК/ААС) и др. в качестве антиангинального средства в терапии больных стабильной стенокардией разного возраста [1–3]. Триметазидин является обратимым конкурентным ингибитором 3-кетоацил-кофермента-А-тиолазы. Основной механизм его действия – увеличение толерантности клеток к ишемии за счет перевода метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, что является менее энергетически затратным и оптимизирует использование кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза. Подробно биохимические и клинические эффекты триметазидина широко представлены в периодической

печати [13, 14]. С современных позиций препарат характеризуется как многостаночник с многоплановым действием, включающий не только кардиопротективные, но и нейро-, нефропротективные эффекты.

В 2015 г. совет экспертов под руководством профессора Д.М. Аронова заключил, что метаболическая миокардиальная цитопротекция является неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных со стабильной ИБС, независимо от механизма развития ишемии миокарда. При стабильной стенокардии триметазидин необходимо применять в качестве 2-й линии дополнительно к бета-адреноблокаторам или блокаторам кальциевых каналов в течение длительного времени для улучшения качества жизни. Рекомендуется применять препарат в составе комплексной терапии больным с симптомами стенокардии перед реваскуляризацией миокарда (АКШ, ЧТКА) и в послеоперационном периоде после перенесенного инфаркта миокарда, при ХСН с приступами стенокардии для усиления антиангинального эффекта, при ИБС в сочетании с СД [15].

Триметазидин 25 лет существует на фармацевтическом рынке и до настоящего времени не потерял своей актуальности. В настоящее время нет литературных данных об оценке эффективности и безопасности применения препарата у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ. В связи с изложенным проведено наше исследование.

Цель – изучение клинической эффективности применения триметазидина в составе комплексной терапии на качество жизни, показатели ишемии миокарда, внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования сердца, тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови, липидный спектр, уровень эндотелина-1, интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 60 пациентов (41 мужчина и 19 женщин) в возрасте 45–75 (средний возраст $64,1 \pm 2,7$) лет с ХСН II–III ФК по НУНА на фоне постинфарктного кардиосклероза с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$ и ХОБЛ с ограничением воздушного потока 2–3-й степени (средне-тяжелого и тяжелого течения, GOLD) с дыхательной недостаточностью (ДН) I–II степени. Легочный процесс был вне обострения.

Критерии исключения: в исследование не включались больные, имевшие ХСН IV ФК, острый инфаркт миокарда в течение 6 мес., предшествующих включению в исследование, пороки сердца (врожденные и приобретенные), дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, артериальную гипотонию с систолическим АД менее 90 мм рт. ст., обострение ХОБЛ, бронхиальную астму.

Пациенты поступали в стационар для подбора адекватной терапии и включались в исследование после добровольного подписания информированного согласия.

Исследование было простым, открытым, контролируемым и предварительно было одобрено локальным этическим комитетом больницы №52 ДЗ г. Москвы.

У включенных в исследование больных исходно проводились общепринятые методы исследования, согласно стандартам ведения пациентов с ХСН, ИБС и ХОБЛ.

В условиях стационара достигались стабилизация клинического состояния больного, положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и возникла возможность эффективной терапии *per os*. На этом этапе методом случайной выборки пациенты распределялись в 2 группы. Характеристика пациентов перед включением в исследование представлена в *табл. 1*.

1-ю группу составили 30 больных, 22 мужчин и 8 женщин, в возрасте $64,2 \pm 4,3$ года, из них 24 (80%) – курильщики. Больные 1-й группы получали триметазидин 35 мг 2 раза в сут. в дополнение к комплексной терапии.

Небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми/Менарини») титровался медленно с этапами титрования через 2 нед. начиная с 1,25 мг в сут. до клинически эффективной, средняя доза составила $5,2 \pm 2,4$ мг в сут. Лозартан (Козаар, «Мерк Шарп Доум», Великобритания–Нидерланды) назначался начиная с 12,5 мг в сут. путем титрования достигалась клинически эффективная средняя доза – $54,6 \pm 6,4$ мг в сут. Сердечные гликозиды назначались 11 больным (36%) с тахисистолической формой мерца-

● **Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп

● **Table 1.** Characteristics of the study groups

Признак	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)
Возраст, лет	$64,2 \pm 4,3$	$63,1 \pm 4,2$
Мужчины / женщины	22/8	19/11
Курильщики, n (%)	24 (80%)	22 (73%)
Индекс курящего человека, пачко-лет	$17,5 \pm 4,5$	$18,3 \pm 4,4$
ХСН II ФК, n (%)	18 (60%)	17 (57%)
ХСН III ФК, n (%)	12 (40%)	13 (43%)
Средняя величина ФК	$2,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,4$
Одышка I степени, n (%)	13 (43%)	14 (47%)
Одышка II степени, n (%)	17 (57%)	16 (53%)
Сред. величина одышки	$1,8 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,4$
Мерцат. аритмия, n (%)	11 (36%)	13 (43%)
Стенокардия II ФК, n (%)	6 (20%)	5 (17%)
Стенокардия III ФК, n (%)	3 (10%)	4 (13%)
АГ 1–2-й степени, чел. (%)	22 (73%)	21 (70%)
Прием ИГКС, n (%)	7 (23%)	8 (27%)
ХОБЛ II стадии, n (%)	18 (60%)	17 (57%)
ХОБЛ III стадии, n (%)	12 (40%)	13 (43%)
Длительность ХСН, лет	$18,3 \pm 6,4$	$20,5 \pm 5,2$
ФВЛЖ, %	$35,5 \pm 1,2$	$36,2 \pm 1,9$

тельной аритмии. ИГКС получали 7 больных в стабильно низких дозах. Стенокардия II–III ФК была определена у 9 (30%) больных.

2-я группа (контрольная) – 30 человек, средний возраст $63,1 \pm 4,2$ года, 19 мужчин и 11 женщин, из них 22 (73%) были курильщиками, которым назначалась стандартная терапия ИБС и ХОБЛ без добавления триметазидина. Невиволол к концу периода титрования больные получали в средней дозе $5,7 \pm 2,2$ мг в сут. Средняя доза лозартана составила – $52,4 \pm 5,8$ мг в сут. Дигоксин получали 13 больных (43%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III ФК имели 9 (30%) человек. ИГКС получали 8 (26%) больных.

По показаниям в обеих группах при синдроме задержки жидкости назначались диуретики (фуросемид, торасемид, верошпирон или эплеренон), пролонгированные нитраты при стенокардии, статины, дезагреганты (аспирин по показаниям).

Базисную терапию ХОБЛ проводили всем пациентам назначением тиотропиума бромид (Спирива, Boehringer Ingelheim) в дозе 18 мкг в сут. через ханди-хайлер ингаляционно, эффективность и безопасность которого доказана в глобальном, продолжительном 4-летнем исследовании UPLIFT. Согласно рекомендациям ОССН (2021) и GOLD (2021) назначение пролонгированных антихолинергических препаратов имеет преимущества у больных ХОБЛ в сочетании с ХСН.

Больные обеих групп исходно по основным характеристикам не отличались, что позволило сравнивать их в дальнейшем. Период наблюдения составлял 6 месяцев.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики ФК ХСН. Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Качество жизни пациентов с ХСН оценивалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ), шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС в модификации В.Ю. Мареева), респираторного опросника Госпиталя Св. Георгия (SGRQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ осуществлялось на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США) с использованием двухмерной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5.

Для оценки эпизодов ишемии миокарда проводилось суточное мониторирование ЭКГ на портативном регистраторе ЭКГ и АД (СМАД) (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Ишемия диагностировалась как последовательность изменений ЭКГ, включающих в себя горизонтальную депрессию сегмента ST $\geq 0,1$ мВ длительностью не менее 1 минуты.

По данным СМАД оценивались среднесуточные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) АД на фоне проводимой терапии с целью избежания гипотензивных реакций на проводимую терапию гемодинамически значимыми препаратами, временной гипертонический

индекс (ВГИ) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, суточный индекс САД и ДАД.

Тромбоцитарный гемостаз изучался по турбодиметрическому методу G. Born в модификации В.Г. Лычева, вычислялся суммирующий индекс по М.А. Howard и соавт. Определялась агрегация тромбоцитов: спонтанная и индуцированная АДФ в конечной концентрации 2мкМ («Реанал», Венгрия).

Реологические свойства крови и плазмы определялись на вискозиметре ротационного типа АКР-2 (АОЗТ «Мелт», Россия). Измерение вязкости крови проводилось на скоростях сдвига 200 об/с, 100 об/с и 20 об/с.

Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом на биохимическом анализаторе СА-400 (FurunoElectric, Япония), реагенты DiaSys (Германия).

О вазоконстрикторной функции эндотелия судили по уровню ЭТ-1 высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ELISA (США). Для определения использовался планшетный иммуноферментный ридер «Униплан» (Россия).

Степень выраженности процессов оксидативного стресса оценивалась по содержанию МДА в образцах венозной крови по методу Гончаренко М.С. и соавт.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) и общего антиоксидантного статуса (ОАК) определяли на многоканальном приборе-анализаторе Sapphir (Япония) с наборами реактивов Ransod (Англия) и Randox (Англия) соответственно.

Для оценки динамики состояния окислительного баланса нами рассчитывался индекс окислительной устойчивости (ИОУ) плазмы по формуле: $ИОУ = СОД / МДА$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, США).

Описание изучаемых параметров в группах производилось путем расчета средних значений и стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Mann-Whitney и параметрическими методами с использованием t критерия для относительных величин. За величину значимости различий принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Назначенная терапия хорошо переносилась больными. Отказов от приема препаратов не было. За время наблюдения в обеих группах отмечались улучшение клинического течения заболевания, качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение ФК ХСН, однако положительная динамика показателей была более выраженной в 1-й группе на фоне сочетанного применения триметазидина с комплексной терапией и носила достоверный характер (табл. 2).

При анализе динамики показателей качества жизни хотелось бы обратить внимание на характер изменений на основании опросника SGRQ, который достоверно улучшился во всех группах наблюдения, более значимо в 1-й группе, только в разделе «активность» ($p < 0,05$), относящейся к физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой. Что касается оценки

● **Таблица 2.** Динамика клинических показателей у пациентов с ХСН II–III функционального класса в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии ($M \pm sd \Delta$, %)

● **Table 2.** Changes in clinical scores in patients with functional class II–III CHF combined with COPD on therapy ($M \pm sd \Delta$, %)

Показатель	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)
ФК ХСН (NYHA)	2,5 $\pm$ 0,3	-25*	2,4 $\pm$ 0,2	-19,3*
Ср. величина одышки (MRC)	1,8 $\pm$ 0,3	-19,2*	1,9 $\pm$ 0,4	-16,4*
Качество жизни (MLHFQ), баллы	64 $\pm$ 5,2	-28,7*	63 $\pm$ 6,1	-24*
ШОКС, баллы	6,9 $\pm$ 1,3	-39,2*	6,7 $\pm$ 1,4	-34,8*
Средний балл по SGRQ	72,4 $\pm$ 4,6	-27,5*	69 $\pm$ 5,2	-19,6*
ТШХ, метры	300 $\pm$ 30	+39,2*	315 $\pm$ 25	+34,4*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

разделов «симптомы» и «влияние», то они имели только тенденцию к уменьшению в обеих группах наблюдения.

К концу наблюдения в 1-й группе на фоне приема триметазидина, небиволола и лозартана достоверно уменьшились систолическое и диастолическое АД на 9,5 и 8,2% соответственно, при этом средние показатели не выходили за пределы нормальных значений, что важно у больных с ХСН, склонных к гипотонии.

По данным суточного мониторирования ЭКГ эпизоды ишемии миокарда исходно зарегистрированы в 1-й группе у 24 (80%) больных, во 2-й группе у 19 (63%) больных. В 1-й группе через 6 мес. отмечалось достоверное уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на 34 и 39% соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей составила 28 и 32%. Полученные результаты подтверждают антиишемический эффект проводимой терапии, связанный с метаболическими эффектами триметазидина; лозартана с его вазопротективными свойствами за счет уменьшения гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток, улучшения функции эндотелия в результате снижения активности АТII, альдостерона, вазопрессина, повышения активности простагландинов и предсердно-натрийуретического фактора. Дополнительный вклад внес селективный небиволол с бета-1-блокирующей активностью, со способностью модулировать оксид азота, обладающий антиишемическими, вазодилатирующими и антипролиферативными эффектами.

По результатам ЭХО-КГ у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков, снижение сократительной функции миокарда ЛЖ. При прогрессировании ХСН у больных с кардиопульмональной патологией еще больше нарастает нагрузка на сердце, обусловленная повышением ОПСС, сопротивления легочных и коронарных сосудов, что приводит к дальнейшей гипертрофии миокарда [9]. Прогрессирующая альвеолярная гипоксия выступает как самостоятельный фактор формирования

легочной гипертензии. Кроме того, гиперинфляция легких при ХОБЛ связана со снижением конечно-диастолического наполнения ЛЖ и тем самым приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности [9, 11].

К концу периода наблюдения в 1-й группе терапия триметазидином с небивололом и лозартаном привела к улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ), повышению сократительной функции ЛЖ, интегральным показателем которой является ФВЛЖ, которая возросла в среднем на 21%, по сравнению с контролем (17,5%); уменьшилась выраженность легочной гипертензии на 18%, а в контрольной группе – на 16,7%, что свидетельствует о способности триметазидина оказывать влияние на метаболические процессы в миокарде и улучшать его структурно-функциональное состояние (табл. 3).

Таким образом, триметазидин с небивололом и лозартаном приводит к более выраженному положительному влиянию на показатели центральной и периферической гемодинамики, повышает ФВЛЖ, уменьшает процессы ремоделирования сердца, снижает давление в легочной артерии по сравнению со 2-й группой больных, не принимавших триметазидин.

В обеих группах больных ХСН в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости (МОС) выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах под влиянием терапии наблюдалось их улучшение, однако в 1-й группе отмечалась более выраженная положительная динамика основных параметров ФВД. Так, прирост ОФВ1 в 1-й группе составил 12,5%, а во 2-й группе – 10,1% (табл. 4).

Положительная динамика показателей ФВД по данным спирометрии на фоне приема триметазидина, бета-блокатора и блокатора РААС, титропиума бромида, по-видимому, обусловлена коррекцией бронхообструктивного синдрома и снижением давления в легочной артерии, вазо- и кардиопротективными эффектами, что приводит к улучшению капиллярно-альвеолярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани. Однако в обеих группах наблюдения величины ФЖЕЛ и ОФВ1 не достигли нормальных значений, что указывает на необратимость патологических процессов в дыхательной системе при ХОБЛ.

Исходно в обеих группах наблюдения отмечались неблагоприятные сдвиги оксидантно-антиоксидантного баланса. ЭТ-1 и МДА были повышены, в то время как СОД и ОАС оказались значительно ниже нормальных показателей, что, естественно, обусловило низкий ИОУ в обеих группах к началу терапии. Достоверных различий в исследуемых группах в исходном состоянии уровня эндотелина-1 и показателей оксидантно / антиоксидантной систем получено не было ($p > 0,05$).

● **Таблица 3.** Изменение показателей гемодинамики и процессов ремоделирования у пациентов с ИБС и ХОБЛ с ХСН II–III функционального класса на фоне лечения ($M \pm sd$)

● **Table 3.** Changes in hemodynamic and remodeling process indices in patients with CAD and COPD with functional class II–III CHF on treatment ($M \pm sd$)

Показатель	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)
ИКДО, мл/м ²	125,4 $\pm$ 9,4	-19,3*	124,2 $\pm$ 10,3	-16,8*
ИКСО, мл/м ²	82,0 $\pm$ 7,5	-24,5*	83,4 $\pm$ 8,3	21,4*
ФВ ЛЖ, %	34,5 $\pm$ 1,2	+21*	36,2 $\pm$ 1,9	+17,5*
ПЖ, мм	3,02 $\pm$ 0,01	-9,3*	3,08 $\pm$ 0,03	-6,5*
ИММ ЛЖ, г/м ²	134,8 $\pm$ 8,6	-14,5*	136,3 $\pm$ 10,1	-12,3*
сДЛА, мм рт. ст.	24,5 $\pm$ 0,4	-18**	25,8 $\pm$ 0,4	-16,7*
ОПСС, дин*с/см ⁵	1671,9 $\pm$ 169	-19*	1648,1 $\pm$ 159	-16*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

● **Таблица 4.** Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне терапии ($M \pm sd$)

● **Table 4.** Changes in pulmonary function test results during therapy ($M \pm sd$)

Показатель (%)	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)
ФЖЕЛ, % от долж.	64,4 $\pm$ 3,2	+7,8*	64,5 $\pm$ 2,9	+7,2
МОС 25, % от долж.	63,2 $\pm$ 3,1	+10,2*	64,1 $\pm$ 3,3	+9,4*
МОС 50, % от долж.	52,6 $\pm$ 3,2	+11,4*	53,6 $\pm$ 2,1	+10,8*
МОС 75, % от долж.	39,5 $\pm$ 2,6	+28,5*	42,7 $\pm$ 2,2	+27,4*
ОФВ1, % от долж.	44,2 $\pm$ 3,2	+12,5*	43,8 $\pm$ 1,5	+10,1*
ОФВ1 / ФЖЕЛ, %	68,1 $\pm$ 2,3	-1,1	67,0 $\pm$ 2,5	-1,4

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

Изменения показателей функции эндотелия в обеих группах наблюдения на фоне проводимой терапии представлены в табл. 5.

В результате исследования было установлено, что включение триметазидина в составе терапии приводит к достоверному и более выраженному, по сравнению с контрольной группой, улучшению параметров перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы, влияя на эндотелиальную функцию, с уменьшением концентрации вазоконстриктора ЭТ-1. Выявленные положительные эффекты в общем антиоксидантном статусе приводят к улучшению метаболических эффектов в миокарде и сосудах, обеспечивая плейотропные действия.

Оценка исходных показателей агрегации тромбоцитов и вязкостных свойств крови продемонстрировала грубые нарушения системы гемостаза и реологии крови. Через 6 мес. наблюдения произошли положительные

изменения в динамике изучаемых показателей, представленные в *табл. 6*.

Через 6 мес. комплексной терапии в 1-й группе с включением триметазидина отмечено достоверное, по сравнению со 2-й группой, снижение исходно повышенной спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 43,4 и 34,3% соответственно.

Вязкость крови на больших и средних скоростях сдвига (200 и 100 об/с), характеризующая состояние текучести в артериях крупного и среднего калибра, изначально умеренно повышенная, в 1-й группе достоверно уменьшилась на 22,8 и 22,3% соответственно. Во 2-й группе

● **Таблица 5.** Изменения показателей функции эндотелия ($M \pm sd$) у пациентов с ХСН ишемического генеза и ХОБЛ на фоне терапии

● **Table 5.** Changes in endothelial function test results ($M \pm sd$) in patients with CHF of ischemic genesis and COPD on therapy

Показатель	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)		p 1-2
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	
ЭТ-1, мг/мл	7,9	-38**	8,3	-29*	<0,05
МДА, моль/л	24,4 $\pm$ 4,1	-48**	23,8 $\pm$ 3	-40*	<0,05
СОД, ЕД/г гемоглобина	846,6 $\pm$ 43	+15,5*	823 $\pm$ 38,2	+11,6*	<0,05
ОАС ммол/л	1,4 $\pm$ 0,3	+18,2*	1,3 $\pm$ 0,2	+14,6*	<0,05
ИОУ	35 $\pm$ 5,1	+122***	34,6 $\pm$ 5,3	94***	<0,01

Примечание. *p < 0,05, ** p < 0,01 относительно исходных значений.

● **Таблица 6.** Изменения коагулологических и реологических показателей у пациентов с ХСН и ХОБЛ на фоне терапии

● **Table 6.** Changes in coagulologic and rheological values in patients with CHF and COPD on therapy

Показатели	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)		p 1-2
	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	Исходно	Через 6 мес. (Δ , %)	
Спонтанная агрегация, %	36,2 $\pm$ 3,4	-43,4**	34,4 $\pm$ 1,3	-35,6*	<0,05
Агрегация, индуцированная АДФ (2 мкМ), %	92,8 $\pm$ 3,5	-34,3*	90 $\pm$ 2,6	-29,6*	<0,05
Вязкость крови при 200 об/с	5,8 $\pm$ 0,3	-22,8*	5,7 $\pm$ 0,4	-18,2*	<0,05
Вязкость крови при 100 об/с	6,1 $\pm$ 0,2	-22,3*	6,3 $\pm$ 0,3	-15,2*	<0,05
Вязкость крови при 20 об/с	9,1 $\pm$ 0,4	-25,2*	9,4 $\pm$ 0,4	-21,4*	<0,05
Индекс агрегации эритроцитов	1,53 $\pm$ 0,04	-13,4*	1,52 $\pm$ 0,03	-11,2*	>0,05
Индекс деформируемости эритроцитов	1,07 $\pm$ 0,03	+5,6	1,06 $\pm$ 0,02	+4,6	>0,05

Примечание. *p < 0,05, ** p < 0,01 относительно исходных значений.

отмечалось менее выраженное уменьшение этих показателей: на 18,2 и 15,2% соответственно. На скорости сдвига 20 оборотов в секунду, характеризующей состояние микроциркуляторного русла, исходно в обеих группах отмечалось существенное увеличение вязкости крови. После 6 мес. лечения в 1-й группе произошло более выраженное уменьшение этого показателя (25,2%). Одновременно наблюдалось достоверное улучшение исходно нарушенных показателей агрегации эритроцитов на 13,4%. Увеличилась деформируемость эритроцитов на 5,6%, что, по-видимому, связано с улучшением вязко-эластических свойств мембран клеток. Однако в целом показатели вязкости крови не достигли нормальных величин ни на одной из скоростей сдвига. Изменения агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови, вероятно, можно объяснить как улучшением показателей центральной гемодинамики, так и антиагрегационными эффектами небиволола и лозартана, благоприятно влияющими на плазменный и сосудистый гемостаз за счет вазопротективного действия и синергизма с триметазидином [16, 17].

У всех больных нами исследовалась динамика липидного спектра, представленная в *табл. 7*. Исходно у всех больных были нарушены липидные показатели.

К окончанию периода наблюдения ни в одной из групп не выявлено значимых изменений липидного профиля. Однако в 1-й группе наблюдалась благоприятная тенденция в виде снижения общего холестерина (ОХС) на 9,6%, ТГ, ЛПОНП и ЛПНП на 7,2, 3,3 и 11,4% соответственно, повысилось содержание ЛПВП на 8,1%. Во 2-й группе отмечалась тенденция к изменениям показателей липидов крови. Уровень ОХС, ЛПНП и ЛПОНП снизился на 4,2, 3,1 и 2,4% соответственно, ЛПВП и триглицериды остались без изменений. Таким образом, отсутствие негативных изменений липидного спектра у больных ИБС с исходным нарушением липидного обмена и получающих постоянную терапию диуретиками мы сочли проявлением благоприятного влияния триметазидина, обладающего и антиатеросклеротическими эффектами [17].

● **Таблица 7.** Изменения липидного спектра ($M \pm sd$) у пациентов с ХСН на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ через 6 мес. терапии

● **Table 7.** Changes in the lipid spectrum ($M \pm sd$) in CHF patients with underlying CAD combined with COPD after 6-month therapy

Показатели	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)		p 1-2
	Исходно	Δ %	Исходно	Δ %	
ОХС (мг), %	254,6 $\pm$ 12,7	-9,6*	256,4 $\pm$ 12,8	-6,4	<0,05
ТГ (мг), %	221,1 $\pm$ 14,3	-7,2	224,2 $\pm$ 13,1	-4,3	<0,05
ЛПНП (мг), %	174,3 $\pm$ 15,4	-12,4*	176,2 $\pm$ 13,5	-8,4	<0,05
ЛПОНП (мг), %	46,2 $\pm$ 3,2	-3,3	44,6 $\pm$ 2,3	-2,7	<0,05
ЛПВП (мг), %	38,1 $\pm$ 3,3	10,6*	39,2 $\pm$ 3,8	6,7	>0,05
ИА	5,1 $\pm$ 0,6	-9,7	4,9 $\pm$ 0,5	-8,6	>0,05

Примечание. *p < 0,05 относительно исходных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение триметазидина в состав комплексной терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза со сниженной ФВЛЖ $\leq 45\%$ и ХОБЛ приводит к плейотропным эффектам, повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние больных, их качество жизни, повышая толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, способствует улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики, параметров структурно-функционального состояния сердца, уменьшает выраженность легочной гипертензии, улучшает показатели функции внешнего дыхания, стабилизирует оксидантно-антиоксидантную систему, положительно влияет на спон-

танную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, реологические свойства крови и на липидный обмен.

Необходимы дальнейшие исследования по влиянию триметазидина на смертность и течение заболеваний с ишемическим синдромом и коморбидностью. Лекарственные препараты, которые способны прервать или уменьшить каскад неблагоприятных метаболических реакций, вызванных ишемией, и объединенные названием «цитопротекторы», оказывают защитное действие на миокард, оказывают плейотропные эффекты и имеют несомненные перспективы в реальной клинической практике.

Поступила / Received 05.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2022

Принята в печать / Accepted 28.10.2022

Список литературы / References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Грганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Грганеева А.А. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnostic, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. Клинические рекомендации Российского респираторного общества: алгоритм ведения больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2017;4(14):102–106. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35046>.
4. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevsky A.S. Clinical guidelines of Russian respiratory society. Algorithm for the management of patient with COPD. *Therapy*. 2017;4(14):102–106. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35046>.
5. Agusti A., Vogelmeier C., Papi A., Beasley R., Pavord I., Celli B.R. et al. GOLD 2021. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, 2021. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.
6. Campo G., Pavalasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):147–157. <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6569-y>.
7. O'Kelly N., Robertson W., Smith J., Dexter J., Carroll-Hawkins C., Ghosh S. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. *World J Cardiol*. 2012;4(3):66–71. <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i3.66>.
8. Selvaraj C.L., Gurm H.S., Gupta R., Ellis S.G., Bhatt D.L. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):756–759. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.05.016>.
9. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002;121(5 Suppl):127S–130S. https://doi.org/10.1378/chest.121.5_suppl.127S.
10. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2012;2(64):120–122. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18419006>.
11. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Role of chronic obstructive pulmonary disease in development of the cardiovascular continuum. *Russian Heart Journal*. 2012;2(64):120–122. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18419006>.
12. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Федорова Т.В., Теблов К.И. Особенности лечения больных с кардиопульмональной патологией. *Медицинский алфавит*. 2016;2(16):46–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26733479>.
13. Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Fedorova T.V., Tebloev K.I. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. *Medical Alphabet*. 2016;2(16):46–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26733479>.
14. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019;59(8S):24–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
15. Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya*. 2019;59(8S):24–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
16. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Ющук Е.Н. Особенности клинико-функциональных изменений у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ. *РМЖ*. 2019;12(8):8–13. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Osobennosti_kliniko-funktsionalnykh_izmeneniy_u_bolnykh_s_HSN_ishemicheskogo_genez_a_v_sochetanii_s_HOBL.
17. Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Yushchuk E.N. Characteristics of clinical and functional changes in patients with ischemic CHF with concomitant COPD. *RMJ*. 2019;12(8):8–13. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Osobennosti_kliniko-funktsionalnykh_izmeneniy_u_bolnykh_s_HSN_ishemicheskogo_genez_a_v_sochetanii_s_HOBL.
18. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):54–61. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.1.54-61.
19. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):54–61. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.1.54-61.
20. Ларина В.Н. Мультисистемный эффект цитопroteкции. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):93–98. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.1.200732>.
21. Larina V.N. Multisystem effect of cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.1.200732>.
22. Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопroteкции в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2016;13(3):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-38-43>.
23. Sizova Z.M., Vladimirov S.K. Modern peculiarities of myocardial cytoprotection in therapy of ischemic heart disease patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;13(3):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-38-43>.
24. Аронов Д.М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопroteктора триметазидина (Предуктал MB) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015;14(4):256–260. <https://doi.org/10.18087/rhj.2015.4.2147>.
25. Aronov D.M. Expert consensus on the role and place of a myocardial cytoprotector, trimetazidine (Preductal MB), in treatment of patients with chronic forms of ischemic heart disease. *Russian Heart Journal*. 2015;14(4):256–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/rhj.2015.4.2147>.
26. Евдокимов В.В., Ющук Е.Н., Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):78–83. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190433>.
27. Evdokimov V.V., Yushchuk E.N., Evdokimova A.G., Stryuk R.I. Efficacy and safety of long-term use of prolonged bronchodilators in patients with cardiopulmonary pathology and chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190433>.
28. Bonten T.N., Plazier C.E., Snoep J.J., Stijnen T., Dekkers O.M., van der Bom J.G. Effect of β -blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(5):940–949. <https://doi.org/10.1111/bcp.12404>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Евдокимова А.Г.**

Концепция и дизайн исследования – **Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В.**

Написание текста – **Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В.**

Сбор и обработка материала – **Евдокимов В.В., Кувырдина Н.О.**

Обзор литературы – **Евдокимова А.Г.**

Перевод на английский язык – **Евдокимов В.В.**

Анализ материала – **Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И.**

Статистическая обработка – **Евдокимов В.В., Кувырдина Н.О.**

Редактирование – **Лобанова Е.Г.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna G. Evdokimova, Vladimir V. Evdokimov**

Study concept and design – **Anna G. Evdokimova, Vladimir V. Evdokimov**

Text development – **Anna G. Evdokimova, Vladimir V. Evdokimov**

Collection and processing of material – **Vladimir V. Evdokimov, Natalia O. Kuvyrdina**

Literature review – **Anna G. Evdokimova**

Translation into English – **Vladimir V. Evdokimov**

Material analysis – **Anna G. Evdokimova, Raisa I. Stryuk**

Statistical processing – **Vladimir V. Evdokimov, Natalia O. Kuvyrdina**

Editing – **Elena G. Lobanova**

Approval of the final version of the article – **Anna G. Evdokimova, Vladimir V. Evdokimov**

Информация об авторах:

Евдокимова Анна Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; aevdokimova@rambler.ru

Евдокимов Владимир Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; vvevdokimov@rambler.ru

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; rstryuk@list.ru

Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e.g.lobanova@mail.ru

Кувырдина Наталья Олеговна, к.м.н., заведующий терапевтическим отделением, Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; Mdvikasol@gmail.com

Information about the authors:

Anna G. Evdokimova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; aevdokimova@rambler.ru

Vladimir V. Evdokimov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Functional Diagnostics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; vvevdokimov@rambler.ru

Raisa I. Stryuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; rstryuk@list.ru

Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e.g.lobanova@mail.ru

Natalia O. Kuvyrdina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapeutics Department, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia; Mdvikasol@gmail.com

Когнитивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в терапевтической практике: алгоритмы диагностики и ведения

В.Н. Шишкова, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Резюме

В настоящем обзоре обобщаются основные современные данные о патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, объединяющие как развитие тяжелых форм – деменция, так и ранних недементных форм когнитивных нарушений. Подробно обсуждаются факторы риска, в т. ч. ятрогенные, и механизмы развития различных форм когнитивных нарушений при сосудистых патологиях. Приводится определение когнитивных функций человека и современная классификация когнитивных нарушений, применяемая в реальной клинической практике. Подробно рассматриваются клинические аспекты когнитивных нарушений в терапевтической практике с фокусом на разбор широкого спектра специфических жалоб, отражающих вероятность наличия когнитивных нарушений и некогнитивных симптомов, с учетом актуальных отечественных клинических рекомендаций профессиональных сообществ. Подробно рассматриваются возможные ятрогенные факторы, ухудшающие состояние когнитивных функций, включая оценку антихолинэргической лекарственной нагрузки на пациента, приводится стратегия выявления и решения данной проблемы в рамках терапевтического приема. Представлен алгоритмированный подход к выявлению недементных когнитивных нарушений у пациентов на фоне цереброваскулярной патологии специалистами терапевтического профиля, работающими в первичном амбулаторном звене здравоохранения. Подробно рассматриваются возможности лабораторного и инструментального обследования пациентов с целью выявления обратимых форм когнитивных нарушений. Оценивается перспектива выбора профилактических немедикаментозных и медикаментозных подходов, а также возможности терапевтической стратегии в отношении применения препаратов, улучшающих функционирование центральной нервной системы при ведении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в зависимости от вида когнитивного нарушения в практике врача-терапевта.

Ключевые слова: когнитивные функции, цереброваскулярное заболевание, сосудистая деменция, умеренные когнитивные нарушения, профилактика когнитивных нарушений

Для цитирования: Шишкова В.Н. Когнитивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в терапевтической практике: алгоритмы диагностики и ведения. *Медицинский совет*. 2022;16(23):33–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases in therapeutic practice: diagnostic and management algorithms

Veronika N. Shishkova, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

This review summarizes the main present-day knowledge on the pathogenesis of cognitive impairment in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases, combining both the development of severe forms such as dementia, and early non-dementia forms of cognitive impairment. Risk factors, including iatrogenic ones, and the mechanisms of development of various forms of cognitive impairment in patients with vascular pathologies are discussed in detail. The definition of human cognitive functions and the modern classification of cognitive impairment used in real clinical practice are given. The clinical aspects of cognitive impairment in the therapeutic practice with a focus on the review of a wide range of specific complaints, reflecting the likelihood of cognitive impairment and non-cognitive symptoms are considered in detail, taking into account the current national clinical guidelines of professional communities. Possible iatrogenic factors that worsen the state of cognitive functions, including an assessment of the anticholinergic drug load on the patient are discussed in detail, and a strategy for identifying and solving this issue as part of a therapeutic approach is provided. An algorithmic approach to the identification of non-dementia cognitive impairment in patients with cerebrovascular pathology is presented by therapeutic specialists working in the primary outpatient healthcare sector. The laboratory and instrumental examination options for patients to identify reversible forms of cognitive impairment are considered in detail. The prospective of choosing preventive non-drug and drug approaches, as well as the therapeutic strategy options for the use

of drugs that improve the central nervous system functioning during management of patients with cerebrovascular diseases, depending on the type of cognitive impairment in the general practitioner practice are assessed.

Keywords: cognitive functions, cerebrovascular disease, vascular dementia, moderate cognitive impairment, prevention of cognitive impairment

For citation: Shishkova V.N. Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases in therapeutic practice: diagnostic and management algorithms. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Под когнитивными функциями (КФ) понимают сложные функции центральной нервной системы, при помощи которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1]. Данный процесс включает четыре основных взаимодействующих компонента:

- восприятие информации
- обработка и анализ информации
- запоминание и хранение информации
- обмен информацией, построение и осуществление программы действий.

С каждым из вышеперечисленных этапов познавательной деятельности связана определенная КФ [2]:

- *Гнозис (восприятие)* – способность к распознаванию информации, поступающей от органов чувств: зрение, слух, обоняние, осязание, вкус.
- *Память* – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную в течение жизни информацию.
- *Внимание* – способность поддерживать требуемый для умственной работы уровень психической активности и фокусировать психическую деятельность на актуальной задаче.
- *Праксис* – способность приобретать, сохранять и использовать различные двигательные навыки.
- *Речь* – способность к словесному общению. Включает в себя понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо.
- *Управляющие функции* – способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, в т. ч. самостоятельно ставить перед собой ту или иную задачу и контролировать ее выполнение.
- *Мышление* – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, а также способность к вынесению суждений и логических умозаключений.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Когнитивные нарушения (КН) – это ухудшение одной или нескольких КФ по сравнению с индивидуальной нормой и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие развития патологии головного мозга различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [1].

О нарушениях КФ можно говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание или состояние приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем у конкретного человека. Необходимо отметить закономерность: чем выше уровень ежедневной интеллектуальной активности у человека, тем быстрее он заметит начальные признаки КН, что может вызвать у него значимое беспокойство. Именно поэтому важно на этапе сбора анамнеза уточнять профессию человека, что может помочь в оценке жалоб на когнитивное снижение.

Наиболее частыми причинами развития КН являются нейродегенеративные болезни (болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия или хроническая ишемия мозга) и дисметаболические расстройства (гипогликемическая, гипоксическая, токсическая, лекарственная, гипотиреоидная, дефицитарная и т. д.).

В настоящей статье мы сфокусируемся на КН в рамках цереброваскулярной патологии как наиболее частой из сопутствующих заболеваний у пациента в практике врача-терапевта. Основными факторами риска развития сосудистых КН являются традиционные факторы, общие для всех сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), курение, атерогенная дислипидемия, гиподинамия и т. д. Таким образом, пациенты, имеющие проявления атеросклероза сосудов различной локализации, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, поведенческие факторы риска, находятся в зоне повышенного риска развития КН сосудистого генеза.

Описаны два основных патогенетических механизма развития КН при ЦВЗ: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) [1]. Помимо ОНМК, наиболее распространенным вариантом патогенеза сосудистых КН является развитие поражения микрососудов, питающих подкорковые ядра и глубинные отделы белого вещества головного мозга, что играет ведущую роль в формировании не только КН, но и психических, а также двигательных нарушений [2–4]. Клиническая картина характеризуется постепенно прогрессирующим течением: от бессимптомной стадии до сосудистой деменции. Также сосудистые КН могут развиваться вследствие гипоперфузии головного мозга, например в результате кровопотери, выраженного и длительного снижения артериального давления

(в т. ч. ятрогенный вариант), острой сердечной недостаточности и т. д. Возможно сочетание одновременного воздействия нескольких факторов: повторных ОНМК, гипоперфузии головного мозга и хронической недостаточности его кровоснабжения. Например, такая ситуация наблюдается у пациентов с АГ, протекающей с эпизодами резкого повышения и понижения артериального давления на фоне недостаточной антигипертензивной терапии.

КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

В современной клинической практике наиболее важными с точки зрения прогноза и выбора тактики дальнейшего ведения пациента с ЦВЗ являются умеренные КН и деменция (табл. 1).

Следует отметить, что в принятой МКБ-11 с шифром 6D71 представлено легкое нейрокогнитивное расстройство, которое характеризуется «субъективным переживанием снижения когнитивного функционирования по сравнению с предшествующим уровнем и сопровождается объективными признаками нарушения работоспособности в одной или нескольких когнитивных сферах относительно ожидаемого уровня с учетом возраста человека и общего уровня интеллектуального функционирования». Легкое нейрокогнитивное расстройство не является достаточно тяжелым, чтобы существенно затруднять самостоятельное выполнение человеком повседневных дел [5].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

КН могут развиваться в любом возрасте, но отмечено резкое возрастание их распространенности у пациентов с ЦВЗ в возрасте старше 65 лет. Течение КН может варьировать от острого начала до постепенного прогрессирования, с формированием плато клинической симптоматики различной продолжительности по времени, а тяжесть – от легких нарушений до деменции [6].

Опрос. Характерные жалобы, предъявляемые пациентами с КН, представлены в табл. 2. Помимо оценки собственных жалоб пациента, рекомендуется активно расспрашивать его на предмет наличия нарушений памяти на текущие события (например, невозможность запомнить новые имена или пересказать только что прочитанное), трудностей концентрации внимания (способность удерживать и переключать) или при выполнении счетных операций или целенаправленных действий (способность планировать и оценивать действия), нарушения узнавания, затруднения при подборе слов в разговоре, нарушения ориентировки в малознакомой местности и т. д. Это важно, т. к. пациент с КН на приеме у врача часто предпочитает акцентировать внимание не на своей забывчивости или рассеянности, а на головной боли, головокружении (под которым пациенты часто подразумевают неустойчивость при ходьбе), шуме в ушах, слабости, соматических жалобах, которые он считает более значимыми для здоровья. Также необходимо понимать, что предъявление

«когнитивных» жалоб еще не означает наличия КН. Многие пациенты с депрессией, тревогой и другими психозомональными нарушениями предъявляют жалобы на снижение памяти или рассеянность, за которыми не стоит реальное когнитивное снижение [2, 3]. При сборе анамнеза необходимо уточнять давность возникновения

● **Таблица 1.** Определение когнитивных нарушений с учетом степени тяжести [1]

● **Table 1.** Definition of cognitive impairment in terms of the severity [1]

Когнитивные нарушения	
Умеренные КН	Деменция
Снижение когнитивных способностей, явно выходящее за пределы возрастной нормы. Отражается в способностях индивидуума и обращает на себя внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать сложным видам деятельности	Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, частичной или полной утрате независимости и самостоятельности

● **Таблица 2.** Характерные жалобы пациентов с когнитивными нарушениями на фоне цереброваскулярных заболеваний

● **Table 2.** Typical complaints of patients with cognitive impairment due to cerebrovascular diseases

Тип жалоб	Примеры
Когнитивные	• нарушения концентрации внимания • трудности поддержания интеллектуальной активности в течение необходимого времени • нарушения памяти, связанные с недостаточностью активного воспроизведения информации при сохранности ее запоминания и хранения • невозможность организовать свою деятельность • трудности переключения с одной деятельности на другую • часто оставляют начатое дело • не могут одновременно работать с несколькими источниками информации • возникают трудности при анализе информации, выделении главного и второстепенного, определении сходств и различий между понятиями, построении алгоритма деятельности
Неспецифические	• на общую слабость • на повышенную утомляемость • на тяжесть в голове • на головную боль
Двигательные	• пациенты жалуются на «головокружение», называя этим словом неустойчивость при ходьбе, особенно при поворотах • неустойчивость при ходьбе • падения – особенно часто возникают в начале ходьбы, на поворотах и при остановках
Тазовые нарушения	• учащение мочеиспускания • императивные позывы на мочеиспускание в отсутствие урологических заболеваний • периодическое недержание мочи
Психозомональные расстройства	• депрессия • тревога • нарушения сна

КН и характер их развития (острое или постепенное, малозаметное начало), наличие связи между дебютом когнитивных симптомов с какой-либо другой причиной (инфекционное заболевание, травма, эмоциональный стресс), уточнять семейный анамнез и анамнез жизни пациента (включая уровень образования, род профессиональной деятельности, наличие вредных привычек).

■ Сбор жалоб и анамнеза рекомендовано проводить как у пациентов, так и у лиц, близко общающихся с пациентом последние несколько лет (УУР – В; УДД – 1) [1].

■ Необходимо уточнять влияние КН на повседневную активность, включая профессиональную и бытовую деятельность, потребность в посторонней помощи (УУР – А; УДД – 3) [1].

■ При сборе анамнеза рекомендуется уделить особое внимание оценке сопутствующих заболеваний, способных оказывать влияние на возникновение и динамику КН, наличие сопутствующего ЦВЗ и/или сосудистым факторам риска (курение, ожирение, гиподинамия, СД2, АГ, атерогенная дислипидемия, нарушения сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца и другие проявления атеросклероза), а также информации, свидетельствующей о возможных перенесенных в прошлом эпизодах ОНМК (УУР – В, УДД – 2). Дополнительно информация может быть получена из медицинской документации и беседы с сопровождающими лицами [1].

■ Необходимо уточнять перечень всех лекарственных средств (ЛС), принимаемых пациентом, для выявления препаратов с возможным негативным влиянием на выраженность КН и полипрагмазии: УУР – В, УДД – 2 [1]. Кроме этого, пациентов важно расспрашивать о ЛС, принимаемых без врачебного назначения, включая средства с седативным или снотворным действием, анальгетики, а также препараты растительного происхождения и биологически активные добавки [1].

Особое внимание следует обратить на принимаемые пациентом ЛС с антихолинергическим действием, которые могут вызвать ухудшение КФ. При наличии приема таких препаратов у пациента с КН требуется оценить их необходимость и по мере возможности отменить или заменить средствами без негативного влияния на КФ. Для оценки риска такой терапии используется Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale – ACB), включающая наиболее часто назначаемые ЛС, за исключением топических средств, офтальмологических и ингаляционных препаратов (табл. 3). На основании суммы баллов, соответствующих каждому препарату, оценивают антихолинергическую нагрузку на конкретного пациента. Шкала валидирована в клинических исследованиях с участием пожилых пациентов [7]. Применение шкалы способствует минимизации риска развития антихолинергических неблагоприятных эффектов, ассоциированных с когнитивным дефицитом, падениями, снижением зрения и т. д. (УУР – С; УДД – 3) [7].

Также важно отметить, что даже в отсутствии использования ЛС с негативным влиянием на КФ сама по себе полипрагмазия (прием ≥ 5 лекарственных средств) ассоциирована со значимым риском КН [7].

● Таблица 3. Шкала антихолинергической нагрузки [7]

● Table 3. Anticholinergic load scale [7]

Уровень 1 Начисляется 1 балл за каждый препарат из списка	Уровень 2 Начисляется 2 балла за каждый препарат из списка	Уровень 3 Начисляется 3 балла за каждый препарат из списка
- Алпразолам - Арипипразол - Атенолол - Бупропион - Каптоприл - Цетиризин - Хлорталидон - Циметидин - Кодеин - Колхицин - Дезлоратадин - Диазепам - Дигоксин - Дипиридамол - Фентанил - Фуросемид - Флувоксамин - Галоперидол - Гидралазин - Гидрокортизон - Изосорбид - Левометиризин - Лоперамид - Лоратадин - Метопролол - Морфин - Нифедипин - Преднизон - Хинидин - Ранитидин - Рisperидон - Теofilлин - Триамтерен - Венлафаксин - Варфарин	- Амантадин - Препараты белладонны - Карбамазепин - Тримеперидин	- Амитриптилин - Атропин - Хлорфенирамин - Хлорпромазин - Клемастин - Кломипрамин - Клозапин - Дизопирамид - Доксиламин - Гидроксизин - Метоклопрамид - Оланзапин - Пароксетин - Перфеназин - Кветиапин - Скополамин - Тиоридазин

Физикальное обследование

■ Общая двигательная активность пациента часто снижена, может отмечаться маскообразное лицо, т. е. снижение произвольных и непроизвольных движений лицевой мускулатуры, что создает впечатление отсутствия интереса к окружающему, общая бедность жестикуляции и замедленность движений. Важной особенностью клинических проявлений двигательных расстройств при сосудистых КН, связанных с подкорковыми нарушениями, является наличие нарушений походки. Ходьба характеризуется увеличением базы – пациент начинает ходить с широко расставленными ногами, а также укорочением длины шага – появляется семенящая и шаркающая походка. На начальных этапах заболевания нарушения походки незначительны и проявляются лишь некоторой замедленностью и пошатыванием. При значительно выраженной патологии нарушена инициация ходьбы, когда пациент не может сделать первый шаг и топчется на месте, при движении его ноги не отрываются от пола, а как бы скользят по нему и возникает «походка лыжника» [1, 2]. При этом нарушается поддержание равновесия и возникает риск падений, что может повлечь за собой травматизацию пациента.

■ Характерным симптомом тяжелых КН являются тазовые нарушения. Вначале это учащение мочеиспускания, императивные позывы и периодическое недержание мочи, а в дальнейшем развивается полная утрата контроля за функцией тазовых органов.

■ Психозомоциональные расстройства, часто сопровождающие сосудистые КН, – гневливость, раздражительность, агрессивность, апатия, депрессия, тревога, нарушения сна [1, 3].

■ Важным фактором риска КН у пациентов 65 лет и старше является старческая астения (СА), что требует ее прицельного выявления и оценки степени тяжести [1]. Для скрининга СА у пациентов 65 лет и старше следует использовать опросник «Возраст не помеха» (табл. 4); (УУР – С; УДД – 3) [8]. Интерпретация: 5 и более баллов – синдром СА, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента; 3–4 балла – для подтверждения диагноза СА необходимо дообследование у гериатра; 0–2 балла – наличие СА маловероятно.

■ Всем пациентам с когнитивными жалобами рекомендуется проводить полное физикальное обследование для исключения соматической патологии, потенциально способствующей усугублению состояния пациента или развитию КН: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), СД2, гипотиреоз, дефицит витамина В12, фолиевой кислоты, инфекции (сифилис, ВИЧ и др.), онкологические заболевания, декомпенсация соматических заболеваний (почечная, печеночная, сердечная недостаточность и пр.) и др. (УУР – С; УДД – 4) [1].

■ Рекомендуется проводить скрининг когнитивного статуса у пациентов с когнитивными жалобами (или при наличии жалоб со стороны родственников/ухаживающих) или ограничение функционирования пациента (УУР – С; УДД – 2) [1]. В рутинной практике терапевтов при наличии у пациента признаков КН возможно использование шкалы Мини-Ког как одной из самых удобных и мало затратных по времени (табл. 5). Она помогает в предварительной оценке степени несомненных КН: УКН или деменция. [9–11].

■ При необходимости проведения скрининга у пациентов с ЦВЗ без выраженного когнитивного снижения рекомендуется использовать МоСА-тест (УУР – А; УДД – 1) [1, 9].

Лабораторная и инструментальная диагностика, рекомендованная современными клиническими руководствами, включает:

■ Всем пациентам с когнитивными жалобами для исключения сопутствующих состояний и заболеваний, усугубляющих тяжесть КН (различные анемии, гемобластозы, инфекционные заболевания, почечная и печеночная недостаточность, электролитные нарушения, в т. ч. связанные с приемом ЛС), рекомендуется выполнение общих анализов мочи и крови, биохимического анализа крови (с оценкой концентрации глюкозы, общего белка, общего билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, уровней натрия, калия, кальция) (УУР – В; УДД – 2) [1, 10–13].

■ Для исключения потенциально обратимых состояний, влияющих на развитие КН, рекомендуется определение уровней тиреотропного гормона и свободного тирокси-

● **Таблица 4.** Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления синдрома старческой астении

● **Table 4.** Age is not a Hindrance screening questionnaire to identify the frailty syndrome

№	Вопросы	Ответы
1	Похудели ли вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? (Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/Нет
3	Были ли у вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли вы недержанием Мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

*Имеется в виду непреднамеренное снижение веса. За каждый ответ «Да» начисляется 1 балл.

на, уровня витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови (УУР – В; УДД – 2) [1, 14–16]. Определение концентрации гомоцистеина в крови для исключения гипергомоцистеинемии (УУР – В; УДД – 3) [1, 17].

■ У пациентов с быстрым прогрессированием КН рекомендуется проведение серологического скрининга крови и ликвора на нейроинфекции (с определением суммарных антител к возбудителям иксодовых клещей *Borrelia burgdorferi sensu lato*, к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, к бледной трепонеме в крови и спинномозговой жидкости) (УУР – С; УДД – 4) [1, 18].

■ Рекомендуется выполнение нейровизуализации с использованием МРТ или КТ головного мозга всем пациентам с подозрением на сосудистые КН для подтверждения наличия и уточнения тяжести патологических изменений головного мозга (УУР – А; УДД – 1) [1, 4].

■ Помимо нейровизуализации, пациентам с сосудистыми КН на фоне ЦВЗ может потребоваться проведение и других инструментальных обследований, направленных на выявление болезней сосудов и сердца, лежащих в основе ЦВЗ:

- Для исключения возможных сопутствующих ССЗ с КН рекомендуется выполнение эхокардиографии (УУР – С; УДД – 5) [1, 19].
- Для исключения возможной фибрилляции предсердий (ФП) – важного фактора риска КН – у пациентов с ЦВЗ рекомендуется дообследование в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (УУР – В; УДД – 2) [1, 20].
- У всех пациентов с КН для исключения патологии магистральных артерий головы и шеи рекомендуется выполнение дуплексного сканирования экстракраниальных и интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (УУР – С; УДД – 3) [1, 21].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕДЕМЕНТНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ НА ФОНЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Ведение пациентов с недементными КН преследует две основные цели – вторичную профилактику прогрессирования КН в деменцию и уменьшение выраженности имеющихся нарушений. Таким образом, акцент при ведении пациентов с недементными КН на фоне ЦВЗ в практике терапевта следует делать на коррекцию всех модифицируемых факторов риска, а также на немедикаментозные методы, такие как здоровое питание, борьба с гиподинамией и нейрокогнитивный тренинг, но также возможно рассмотреть и некоторые варианты медикаментозной терапии. Основные моменты ведения включают:

■ Всем пациентам с УКН рекомендуется оптимальная физическая активность с целью улучшения общего состояния когнитивной сферы (УУР – А; УДД – 1) [1]. Отмечено, что максимальным эффектом обладает сочетание аэробных и силовых упражнений [22].

■ Всем пациентам с УКН для предупреждения прогрессирования КР рекомендуется придерживаться правил здорового питания, включающих употребление достаточного количества овощей, рыбы, кисломолочных продуктов, орехов, растительных масел, при одновременном ограничении количества рафинированных жиров и углеводов в ежедневном рационе (УУР – В; УДД – 2) [1].

■ Всем пациентам с недементными КН необходимо отказаться от табакокурения для предотвращения прогрессирования когнитивного дефицита (УУР – С; УДД – 5) [1].

■ Всем пациентам с УКН для улучшения состояния КФ рекомендуется проведение нейрокогнитивного тренинга (изучение нового иностранного языка, разучивание стихов, решение кроссвордов и т.д.) и поддержание высокого уровня бытовой, социальной и профессиональной активности (УУР – В; УДД – 1) [1].

■ У всех пациентов с КН, страдающих АГ, рекомендуется оптимизация антигипертензивной терапии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с целью предупреждения прогрессирования КН (УУР – В; УДД – 2) [1]. Следует отметить, что артериальная гипотония, в т. ч. ятрогенного характера, может также приводить к ишемии головного мозга и усугублению тяжести КН, что нужно учитывать при подборе антигипертензивной терапии [23].

■ У пациентов с УКН и СД2 рекомендуется выбор оптимальной антигипергликемической терапии и уровня гликемии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с целью предотвращения прогрессирования КН (УУР – С; УДД – 5) [1, 24].

■ У всех пациентов с КН по мере возможности рекомендуется отмена или адекватная замена ЛС с потенциально негативным действием на КФ (УУР – С; УДД – 5) [1]. В первую очередь это относится к ЛС с антихолинергическим действием (табл. 3) [7].

■ У пациентов с КН после ОНМК рекомендуется проведение вторичной профилактики инсульта с целью предотвращения прогрессирования имеющихся КН (УУР – В; УДД – 2) [1, 25, 26].

■ Не рекомендуется рутинное назначение антихолинэстеразных средств (ингибиторов холинэстеразы) у пациентов с недементными КН (УУР – В; УДД – 2) [1].

■ Назначение нейропротективной терапии: вазоактивные, метаболические, антиоксидантные и др. Учитывая низкую доказательную базу многих препаратов из данной группы, все-таки некоторые из них имеют более высокий уровень доказательности при лечении сосудистых недементных КН, а именно: гинкго двулопастного листьев экстракт в дозировке 240 мг в сутки, депротеинизированный гемодериват крови телят по 1200 мг в сутки, Церебролизин по 20 мл в/в капельно и некоторые другие (УУР – В; УДД – 2) [27].

Рекомендованный спектр нейпротективных препаратов:

■ Назначение *гинкго двулопастного* листьев экстракта возможно для уменьшения выраженности субъективных

● **Таблица 5.** Модифицированная методика Мини-Ког [1, 2]

● **Table 5.** Modified Mini-Cog test [1, 2]

Задание пациенту	Принцип подсчета баллов
Проинструктируйте пациента: «Повторите 3 слова: лимон, ключ, шар» . Слова должны произноситься максимально четко и разборчиво, со скоростью 1 слово в секунду. После того как пациент повторил все 3 слова, нужно попросить его: «А теперь запомните эти слова. Повторите их еще 1 раз» . Добиваемся того, чтобы пациент самостоятельно вспомнил все 3 слова. При необходимости предъявляем слова повторно до 5 раз.	Пациент получает по 1 баллу за каждое слово, повторенное без подсказки (всего 0–3 балла).
Проинструктируйте пациента: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками. Все цифры должны стоять на своих местах, а стрелки должны указывать на 13:45» . Больной должен самостоятельно нарисовать круг, расставить цифры, изобразить стрелки. Подсказки не допускаются. Больной также не должен смотреть на реальные часы у себя на руке или стене. Вместо 13:45 можно попросить поставить стрелки на другое время.	За рисование пациент получает 1 балл, если все цифры расставлены в правильном порядке и приблизительно на то место, которое они занимают на циферблате, +1 балл, если стрелки указывают правильное время (максимум 2 балла). Неспособность или отказ нарисовать часы – 0 баллов.
Проинструктируйте пациента: «Теперь давайте вспомним 3 слова, которые мы учили вначале» . Если больной самостоятельно не может вспомнить слова, можно предложить подсказку. Например: «Вы запоминали еще какой-то фрукт... инструмент... геометрическую фигуру» .	Общий результат представляет собой сумму результатов двух заданий – «запоминание слов» и «рисование часов» и составляет от 0 до 5 баллов.
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ: <3 баллов – основание предположить деменцию. Однако многие пациенты с клинически значимыми когнитивными расстройствами набирают >2 баллов. Поэтому для большей чувствительности теста рекомендуется рассматривать как свидетельствующий о необходимости более глубокого обследования результат <4 баллов.	

симптомов и сопутствующих некогнитивных симптомов у пациентов с УКН [1].

■ **Депротеинизированный гемодериват крови телят:** в одном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов, перенесших ОНМК, было показано положительное влияние продолжительной данной терапии на выраженность КН, также данный препарат проходил испытание в нескольких исследованиях у пациентов с ЦВЗ и недементными КН, однако методологические особенности и низкое качество исследований, а также высокий риск систематических ошибок не позволяют сделать вывод об оптимальном режиме дозирования указанного препарата и сроках терапии при УКН [1].

■ **Ницерголин:** терапия в дозе 60 мг/сут у пациентов с мультиинфарктной деменцией с продолжительностью терапии до 6 мес. в исследованиях приводило к уменьшению выраженности КН как по стандартным нейропсихологическим шкалам, так и по общему клиническому впечатлению [1].

■ **Идебенон:** применение в дозе 90 мг/сут у пациентов с различными типами КН, в т. ч. с хроническими ЦВЗ и мультиинфарктной деменцией, показало эффективность в виде уменьшения нарушений памяти, внимания, речевой и зрительно-пространственных функций. Однако методологические ограничения и высокая вероятность систематических ошибок не позволяют судить о клинической значимости и важности полученных результатов [1].

■ **Цитиколин:** были показаны благоприятные эффекты цитиколина со стороны когнитивной сферы у пациентов с недементными сосудистыми КН, а также у пациентов, впервые перенесших ОНМК; терапия отличалась хорошей переносимостью [1].

■ **Церебролизин:** препарат представляет собой комплекс биологически активных низкомолекулярных нейропептидов (15%) и аминокислот (85%) в несвязанной (свободной) форме, полученный из головного мозга свиньи. Механизм действия препарата Церебролизин подобен естественным нейротрофическим факторам и связан со способностью активировать восстановление функций нервной системы [28]. Нейропротективное действие препарата Церебролизин проявляется в снижении эксайтотоксичности, инактивации образования свободных радикалов, подавлении воспалительного ответа, уменьшении отека и торможении процессов апоптоза и некроза [29]. Согласно имеющимся данным исследований препарата Церебролизин у пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией, курсовое применение препарата оказывает благоприятные эффекты со стороны когнитивной сферы и характеризуется хорошей переносимостью. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A.B. Guekht

et al. на 6-м мес. от начала терапии препаратом Церебролизин наблюдалось достоверное улучшение когнитивного статуса у пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией: прирост показателей по когнитивной субшкале «Шкала оценки болезни Альцгеймера» (ADAS-cog+) относительно плацебо составил +6,2 баллов [30]. В исследовании у пациентов с СД2, который является значимым фактором риска развития и прогрессирования КН, после 10-дневного курса внутривенного применения Церебролизина у исследуемых отмечалась положительная динамика в изменении неврологического статуса, субъективных и объективных показателей КФ, а также позитивное влияние препарата на аффективно-тревожные, депрессивные и особенно астенические нарушения [31]. Назначение препарата Церебролизин рекомендуется пациентам с легкой и умеренной стадиями деменции при болезни Альцгеймера в качестве адъювантной терапии для использования в сочетании с базисными препаратами (ингибиторы холинэстеразы, мемантин) для лечения деменции: УУР – В; УДД – 1 [1].

Рекомендованные дозы препарата Церебролизин для терапии недементных КН у пациентов с ЦВЗ составляют в зависимости от тяжести до 20 мл в сутки в виде медленных в/в инфузий (при разовой дозе до 10 мл допускаются в/в инъекции), а оптимальный курс лечения – ежедневные введения в течение 20 дней или 5 дней в неделю на протяжении 4 нед. При деменции Церебролизин может быть показан в дозе до 30 мл в сутки с аналогичной продолжительностью курса. При отсутствии возможности проведения внутривенных инфузий или инъекций возможно достижение необходимой суточной дозы в виде применения серии внутримышечных инъекций с разовой дозой не более 5 мл. Для закрепления результата рекомендуются повторные курсы лечения препаратом Церебролизин в течение последующих 3–6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существующие сегодня стратегии профилактики и терапии КН у пациентов с ЦВЗ учитывают многоплановость их влияния на патогенез когнитивного дефицита, а критериями выбора препаратов является доказанная клиническая эффективность и способность действовать на ключевые этапы развития нарушений, а также возможность восстановления и поддержание функционирования ЦНС.



Поступила / Received 02.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2022

Принята в печать / Accepted 16.10.2022

Список литературы / References

1. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., Левин О.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. М.; 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1. Tkacheva O.N., Yakhno N.N., Neznanov N.G., Levin O.S., Gusev E.I., Martynov M.Yu. et al. Cognitive disorders in the elderly and senile. Clinical recommendations. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 448 с. Levin O.S. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 448 p. (In Russ.)
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. ПМЖ. 2002;(12–13):539–542. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_emocionalno-afektivnye_narusheniya_pri_discirkulyatornoy_encefalopatii/?ysclid=I9b4zshdbs442005354. Yakhno N.N., Zakharov V.V. Cognitive and emotional-affective disorders in dyscirculatory encephalopathy. RMJ. 2002;(12–13):539–542. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_emocionalno-afektivnye_narusheniya_pri_discirkulyatornoy_encefalopatii/?ysclid=I9b4zshdbs442005354.

4. Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res.* 2017;120(3):573–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426>.
5. Костюк Г.П. (ред.). *Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития*. М.; 2021. 432 с. Режим доступа: <https://psymos.ru/storage/oaxiMThNYRwgeVDUGujm/ScpzAmSbEelwrJKifpHdbmSRmLT6AuVXHloFXI6.pdf>.
6. Jeste D.P., Lieberman F.A., Fassler T.D., Peele R., Benson R.S., Young M.L. et al. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. 970 p. Available at: <https://cdn.website-editor.net/30f11123991548a0af708722d458e476/files/uploaded/DSM%2520V.pdf>.
7. Ткачева О.Н., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Верткин А.Л., Виллевалде С.В. и др. *Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста*. М.; 2018. 87 с. Режим доступа: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf.
8. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. *Старческая астения: клинические рекомендации*. М.; 2018. 150 с. Режим доступа: https://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Asteniya_final_2018.pdf.
9. Ghafar M.Z.A.A., Miptah H.N., O'Caioimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(8):1114–1127. <https://doi.org/10.1002/gps.5136>.
10. Chen T.B., Yiao S.Y., Sun Y., Lee H.J., Yang S.C., Chiu M.J. et al. Comorbidity and dementia: A nationwide survey in Taiwan. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175475>.
11. Schneider A.L., Jonassaint C., Sharrett A.R., Mosley T.H., Astor B.C., Selvin E. et al. Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(6):772–779. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv158>.
12. Berger I., Wu S., Masson P., Kelly P.J., Duthie F.A., Whiteley W. et al. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0745-9>.
13. Hadjihambi A., Arias N., Sheikh M., Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatal Int.* 2018;12(Suppl. 1):135–147. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9812-3>.
14. Rieben C., Segna D., da Costa B.R., Collet T.H., Chaker L., Aubertot C.A. et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4945–4954. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2129>.
15. Najafi L., Malek M., Hadian A., Valojerdi A.E., Khamseh M.E., Aghili R. Depressive symptoms in patients with subclinical hypothyroidism – the effect of treatment with levothyroxine: a double-blind randomized clinical trial. *Endocr Res.* 2015;40(3):121–126. <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.896924>.
16. Ford A.H., Almeida O.P. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(5):419–434. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00649-w>.
17. Smith A.D., Refsum H., Bottiglieri T., Fenech M., Hooshmand B., McCaddon A. et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(2):561–570. <https://doi.org/10.3233/JAD-171042>.
18. De Francesco D., Winston A., Underwood J., Cresswell F.V., Anderson J., Post F.A. et al. Cognitive function, depressive symptoms and syphilis in HIV-positive and HIV-negative individuals. *Int J STD AIDS.* 2019;30(5):440–446. <https://doi.org/10.1177/0956462418817612>.
19. Arangalage D., Ederhy S., Dufour L., Joffre J., Van der Vynck J., Lang S. et al. Relationship between cognitive impairment and echocardiographic parameters: a review. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(3):264–274. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.009>.
20. Islam M.M., Poly T.N., Walther B.A., Yang H.C., Wu C.C., Lin M.C. et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia: A Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2019;11(305):1–15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00305>.
21. Li X., Ma X., Lin J., He X., Tian F., Kong D. Severe carotid artery stenosis evaluated by ultrasound is associated with post stroke vascular cognitive impairment. *Brain Behav.* 2017;7(1):e00606. <https://doi.org/10.1002/brb3.606>.
22. Song D., Yu D.S.F., Li P.W.C., Lei Y. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2018;79:155–164. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.01.002>.
23. Шишкова В.Н. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции. *Системные гипертензии.* 2014;(1):45–51. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/files/journals/79/articles/29008/public/29008-57865-1-PB.pdf>.
24. Шишкова В.Н. Place of arterial hypertension in brain lesion development – from minor cognitive disorders to dementia. *Systemic Hypertension.* 2014;(1):45–51. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/files/journals/79/articles/29008/public/29008-57865-1-PB.pdf>.
25. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Актуальность скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. *Consilium Medicum.* 2022;(4):252–255. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.4.201681>.
26. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. The relevance of screening for cognitive and psychoemotional disorders in patients with metabolic syndrome and insulin resistance: A review. *Consilium Medicum.* 2022;(4):252–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.4.201681>.
27. Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И., Левин О.С., Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А. и др. *Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста до 2025 г.* М.; 2018. 62 с. Режим доступа: https://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Antidement_plan_060919.pdf?ysclid=19bd7snqf069499437.
28. Yakhno N.N., Tkacheva O.N., Gavrilova S.I., Levin O.S., Bogolepova A.N., Mkhitarian E.A. et al. *Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for the prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in elderly and senile persons until 2025*. Moscow; 2018. 62 p. (In Russ.) Available at: https://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Antidement_plan_060919.pdf?ysclid=19bd7snqf069499437.
29. Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R., Mante M., Inglis C., Patrick C. et al. Cerebrolysin modulates nerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2013;91(2):167–177. <https://doi.org/10.1002/jnr.25142>.
30. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю., Вальяева В.Н., Шкловский В.М. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;(2):4–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>.
31. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю., Вальяева В.Н., Шкловский В.М. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular-genetic markers in the development of the first ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>.
32. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Роль сахарного диабета и гендерного фактора в развитии повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. *Врач.* 2020;(10):50–54. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2020-10-09>.
33. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. The role of diabetes mellitus and gender factor in the development of recurrent ischemic stroke of non-cardioembolic genesis. *Vrach.* 2020;(10):50–54. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2020-10-09>.
34. Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc).* 2012;(Suppl. 48):3–24. [https://doi.org/10.1358/dot.2012.48\(Suppl.A\).1739716](https://doi.org/10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716).
35. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(4):310–318. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012>.
36. Гордеева И.Е., Ансаров Х.Ш., Соколова В.Ю. Применение нейротрофической терапии для коррекции когнитивных нарушений пациентов с сахарным диабетом. *Consilium Medicum.* 2020;(2):35–40. Режим доступа: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95199/pdf>.
37. Gordeeva I.E., Ansarov Kh.Sh., Sokolova V.Yu. The role of neurotrophic therapy in the treatment of cognitive disorders caused by diabetes mellitus. *Consilium Medicum.* 2020;(2):35–40. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95199/pdf>.

Информация об авторе:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; veronika-1306@mail.ru

Опыт применения дипиридамола во вторичной профилактике ишемического инсульта

Э.Ф. Рахматуллина, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

О.С. Кочергина, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Д.Х. Хайбуллина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является важной медико-социальной проблемой, что связано с высокой заболеваемостью, смертностью и частой инвалидизацией. Существующая на сегодняшний день система оказания специализированной медицинской помощи больным ОНМК показала свою эффективность, что подтверждается снижением госпитальной летальности и увеличением числа пациентов, возвратившихся к труду. Однако заболеваемость инсультом остается по-прежнему высокой, что связано также с пандемией COVID-19. Каждый третий пациент с COVID-19 имел неврологическую симптоматику, а при патоморфологическом исследовании мозга умерших у каждого пятого выявлялись признаки гипоксической энцефалопатии. В связи с тем, что при COVID-19 высока вероятность развития ишемического инсульта (ИИ), необходимо своевременно выявить и скорректировать следующие факторы, способствующие возникновению инсульта при COVID-19: кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз. Непосредственное поражение вирусом приводит к системной воспалительной гиперактивности с протромботическим состоянием, вторичным по отношению к дефициту протеина С и S. Важной проблемой является как профилактика первого, так и повторного инсульта, не зависимо от этиологии. В основе вторичной профилактики лежит коррекция факторов риска, а также разработка индивидуальной программы с проведением антигипертензивной, гиполипидемической терапии. Ведущим же направлением вторичной профилактики ИИ является антиагрегантная терапия, которая уменьшает риск развития острых сосудистых эпизодов на 25%. В целях вторичной профилактики ИИ используются ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, клопидогрел. В обсуждаемом клиническом наблюдении у пациента на фоне стенозирующего процесса в общей сонной артерии, гипертонической болезни и перенесенной коронавирусной инфекции развились повторные эпизоды транзиторной ишемической атаки. Учитывая, что наибольший риск повторного инсульта связан с атеросклерозом, который может осложниться тромбообразованием, для вторичной профилактики были выбраны курантил и ацетилсалициловая кислота. Катамнестическое наблюдение показало правильность выбранной тактики.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, ишемический инсульт, профилактика, дипиридамол, COVID-19

Для цитирования: Рахматуллина Э.Ф., Кочергина О.С., Хайбуллина Д.Х. Опыт применения дипиридамола во вторичной профилактике ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2022;16(23):42–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-42-48>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of the use of dipyridamole for secondary prevention of ischemic stroke

Elza F. Rakhmatullina, <https://orcid.org/0000-0002-0425-3481>, elsa2109@mail.ru

Olga S. Kochergina, <https://orcid.org/0000-0002-2707-5008>, yukon0702@yandex.ru

Dina K. Khaibullina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Acute cerebrovascular accident (ACV) is an important medical and social problem, which is associated with high morbidity, mortality and frequent disability. The current system for providing specialized medical care to patients with stroke has shown its effectiveness, as evidenced by a decrease in hospital mortality and an increase in the number of patients returning to work. However, the incidence of stroke remains high, which is also associated with the COVID-19 pandemic. Every third patient with COVID-19 had neurological symptoms, and a pathomorphological study of the brain of the deceased showed signs of hypoxic encephalopathy in every fifth. Due to the fact that with COVID-19 there is a high probability of developing ischemic stroke (IS), it is necessary to promptly identify and correct the following factors that contribute to the occurrence of stroke with COVID-19: cardiovascular diseases, diabetes mellitus, arterial hypertension, atherosclerosis. Direct exposure to the virus results in systemic inflammatory hyperactivity with a prothrombotic state secondary to protein C and S deficiency. An important problem is both the prevention of the first and recurrent stroke, regardless of the etiology. The basis of secondary prevention is the correction of risk factors, as well as the development of an individual program with antihypertensive, lipid-lowering therapy. The leading

line of secondary prevention of IS is antiplatelet therapy, which reduces the risk of developing acute vascular episodes by 25%. For the purpose of secondary prevention of ischemic stroke, acetylsalicylic acid, dipyridamole, clopidogrel are used. In the discussed clinical observation, a patient developed repeated episodes of transient ischemic attack against the background of a stenosing process in the common carotid artery, hypertension, and a previous coronavirus infection. Given that the greatest risk of recurrent stroke is associated with atherosclerosis, which can be complicated by thrombus formation, chimes and acetylsalicylic acid were chosen for secondary prevention. Follow-up observation showed the correctness of the chosen tactics.

Keywords: cerebrovascular disease, ischemic stroke, prevention, dipyridamole, COVID-19

For citation: Rakhmatullina E.F., Kochergina O.S., Khaibullina D.K. Experience of the use of dipyridamole for secondary prevention of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-42-48>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – важная медико-социальная проблема. Это обусловлено большой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокой степенью инвалидизации. Смертность от сосудистых заболеваний мозга в нашей стране занимает в структуре общей смертности 2-е место, ненамного уступая смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Летальность в острой стадии всех видов инсульта составляет примерно 35% и увеличивается на 12–15% к концу первого года [1]. Инвалидизация вследствие инсульта занимает 1-е место среди всех причин первичной инвалидности. Только каждый четвертый больной возвращается к труду.

На сегодняшний день существует эффективная система оказания специализированной медицинской помощи больным на этапе ОНМК. Подтверждением тому служит снижение госпитальной летальности и тяжести инвалидизации, увеличение числа пациентов, возвратившихся к труду. Однако заболеваемость инсультом остается по-прежнему высокой.

В настоящее время ситуация осложнилась эпидемией COVID-19, т. к. инсульт явился серьезным, угрожающим жизни и повышающим инвалидизацию неврологическим осложнением [2]. Каждый третий пациент с COVID-19 имел неврологическую симптоматику, а при патоморфологическом исследовании мозга умерших у каждого пятого выявлялись признаки гипоксической энцефалопатии [3]. Сочетание COVID-19 и инсульта диктовало необходимость новых подходов к лечению и реабилитации инсультных больных. В связи с этим 2 июля 2020 г. в Москве состоялся Совет экспертов по вопросам реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями COVID-19. На данном совещании была разработана тактика медицинской реабилитации¹.

По причине того, что при COVID-19 высока вероятность ишемического инсульта (ИИ), в первую очередь необходимо тщательное неврологическое исследование

пациента на предмет симптомов инсульта [4]. В настоящее время накоплен некоторый опыт ведения больных ИИ, перенесших COVID-19. Обсуждаются следующие факторы, способствующие возникновению инсульта при COVID-19:

1. Кардиоваскулярные заболевания, развивающиеся как острый воспалительный ответ с дестабилизацией бляшек, прямым повреждением миокарда, протромботическим состоянием и возрастанием уровня метаболизма [5]. Такой преморбид обычно лежит в основе кардиоэмболического инсульта.

2. Наличие факторов риска инсульта (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология) [6].

3. Воспалительная реакция, которая может быть причиной возникновения инсульта, а может и следовать за ним [7]. При атеросклерозе, который считается воспалительным состоянием, нарушается функция эндотелия и гладких мышц. В результате патологического взаимодействия между воспалительными клетками внутри сосудистой стенки и обычными факторами риска меняется состояние атеросклеротической бляшки и формируется каскад гиперкоагуляции [8–11].

4. Поражение вирусом приводит к системной воспалительной гиперактивности с протромботическим состоянием, вторичным по отношению к дефициту протеина С и S. При этом происходит усиление воспаления стенок артерий, прогрессирование атеросклероза. Избыток цитокинов на фоне иммунологической активности, повышение активности тромбоцитов и взаимодействие с факторами риска повышают риск возникновения инсульта [12, 13].

Таким образом, при COVID-19 возможно формирование состояния гиперкоагуляции, опосредованное эндотелиальной дисфункцией, образованием микротромбов и выбросом цитокинов. Повреждение эндотелия капилляров также предрасполагает и к тромбозам эмболическому состоянию. Антифосфолипидные антитела вносят определенный вклад в повреждение эндотелия, что усугубляет патологический процесс. Протромботическое состояние отражает повышение уровня D-димера у пациентов с COVID-19 и сигнализирует о плохом прогнозе [14]. Пока отсутствует полное понимание связи COVID-19 и ИИ,

¹ Временные методические рекомендации: Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (утв. Минздравом России) Версия 2 (31.07.2020). 151 с. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358669.

но ясно то, что при инфицировании SARS-CoV-2 повышен риск тромботических осложнений, которые могут привести к ИИ не только в остром периоде инфекции, но и в постковидном состоянии. Реабилитация должна включать помощь в соответствии с действующими нормативными документами Минздрава России.

Наряду с профилактикой первого острого цереброваскулярного эпизода крайне важной проблемой является

● **Таблица 1.** Шкала оценки риска повторного инсульта Essen Stroke Risk Score (ESRS)

● **Table 1.** Essen Stroke Risk Score (ESRS): recurrent stroke risk estimation scale

Факторы риска	Баллы
Возраст <65 лет	0
Возраст 65–75 лет	1
Возраст >75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Инфаркт миокарда	1
Другие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечная недостаточность, желудочковая аритмия), за исключением инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий	1
Заболевания периферических артерий	1
Курение	1
Транзиторная ишемическая атака или инсульт в дополнение к оцениваемому событию	1
Сумма баллов	-

Примечание. Менее 3 баллов – низкий риск повторного инсульта (менее 4% в год); от 3 до 6 баллов – высокий риск (более 4% в год); более 6 баллов – очень высокий риск.

● **Таблица 2.** Шкалы ABCD2 и ABCD3-1

● **Table 2.** ABCD2 and ABCD3-1 Scores

Критерий	ABCD2	ABCD3-1
Возраст >60 лет	1	1
АД ≥140/90 мм рт. ст.	1	1
Гемипарез	2	2
Нарушение речи без пареза	1	1
Длительность ≥60 мин	2	2
Длительность 10–59 мин	1	1
Сахарный диабет	1	1
Рецидив транзиторной ишемической атаки за последние 7 дней	-	2
Ипсилатеральный стеноз сонной артерии ≥50%	-	2
Острые гиперинтенсивные очаги на DWI	-	2

Примечание. 1–3 балла – низкий риск повторного инсульта; 4–5 баллов – средний риск; 6–7 баллов – высокий риск.

предотвращение повторного инсульта, не зависимо от этиологии. Частота развития повторных ОНМК составляет около 25–30%. Риск повторного инсульта наиболее высок в первые несколько недель от его развития, риск повторной транзиторной ишемической атаки (ТИА) – в течение первых 3 дней.

В основе вторичной профилактики лежит коррекция факторов риска, и начинать ее нужно как можно раньше. Уменьшение риска развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 28–30% возможно при разработке индивидуальной программы. Используются специальные шкалы, по которым определяется, к какой группе риска относится пациент. Для оценки риска повторного инсульта используют шкалу ESRS (табл. 1).

Для выявления риска инсульта у пациента после перенесенных ТИА или малого инсульта в течение первых 7 дней применяют шкалы ABCD2 и ABCD3-1 (табл. 2).

Программа индивидуализированной вторичной профилактики инсульта разрабатывается в условиях стационара в 1-е сут. заболевания, а при малом инсульте и ТИА начинается уже с 1-го дня. Сроки начала проведения отдельных направлений профилактических мероприятий определяются характером инсульта, особенностями его течения и тяжестью состояния пациента, наличием стойкого неврологического дефицита или ТИА. Если вторичная профилактика не была начата в стационаре, то подбор терапии осуществляется на этапе амбулаторно-поликлинической помощи неврологом совместно с терапевтом, кардиологом, эндокринологом на основании результатов обследования, обязательно включающего оценку показателей системной и церебральной гемодинамики, изучение липидного спектра крови, выявление и коррекцию сахарного диабета.

Вторичная профилактика ИИ включает модификацию поведенческих факторов риска и сахарного диабета, проведение антигипертензивной, гиполипидемической терапии [15–20]. Ведущим направлением вторичной профилактики ИИ является антиагрегантная терапия, при длительном приеме которой уменьшается риск развития острых сосудистых эпизодов на 25%.

Назначение антитромбоцитарных препаратов должно проводиться в соответствии с клиническими показаниями. Дозы, эффективность и безопасность их документированы в крупных контролируемых исследованиях.

В целях вторичной профилактики ИИ используются ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамол, клопидогрел или реже тиклопидин.

■ АСК – наиболее изученный антитромбоцитарный препарат. За счет необратимой ингибиции циклооксигеназы тромбоцитов уменьшается синтез тромбоксана A_2 – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Снижается риск острых сосудистых эпизодов в диапазоне дозы 50–1300 мг/сут. Необходимо иметь в виду, что высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск развития гастропатии, язвенной болезни. Оптимально применение АСК с ингибиторами протонной помпы. Отдельную проблему представляет резистентность к АСК, которая выявляется примерно у 30% больных.

■ Дипиридамо́л (курантил) – производное пиримидо-пиримидина. Антитромбоцитарное действие связано с повышением содержания в тромбоцитах цАМФ и блокадой захвата аденозина, стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Из побочных эффектов при его применении нужно отметить головную боль, которая может беспокоить в течение первых 3 мес. приема, при этом постепенное увеличение дозы препарата позволяет предотвратить подобные побочные явления. Дипиридамо́л и АСК обладают одинаковой эффективностью в плане снижения риска повторных инсультов. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения, а также для вторичной профилактики назначают дипиридамо́л (курантил) по 75 мг 3–6 раз в сут. Максимальная суточная доза составляет 450 мг, в тяжелых случаях доза может быть увеличена до 600 мг в сут. (согласно инструкции по медицинскому применению фирмы-производителя).

■ Клопидогрел – производное тиенопиридина, ацетилированное производное тиклопидина. Он в 6 раз превышает антиагрегантное действие тиклопидина, но при этом имеет меньшее количество побочных эффектов. Клопидогрел подавляет агрегацию тромбоцитов.

■ Тиклопидин. Его механизм действия основан на обратном блокировании фосфолипазы C. Возможны побочные действия препарата, проявляющиеся нейтро- и тромбоцитопенией, желудочно-кишечными расстройствами, сыпью и диареей. Цитопения развивается чаще в первые 3 мес. лечения.

В профилактике некардиоэмболического инсульта рекомендуются дипиридамо́л и АСК, клопидогрел. Они сопоставимы по эффективности и безопасности.

Клопидогрел может быть более эффективен у пациентов с высоким сосудистым риском по шкале ESRS [21].

Возможно назначение комбинации: дипиридамо́л 200 мг и АСК 25 мг 2 раза в день. В первое время дипиридамо́л может вызывать появление головной боли, поэтому рекомендуется прием по следующей схеме: в течение 1-й нед. утром пациент принимает 25 мг АСК, а вечером дипиридамо́л 200 мг и АСК 25 мг; начиная со 2-й нед. – дипиридамо́л 200 мг и АСК 25 мг 2 раза в день [22].

Комбинация клопидогрела и АСК может быть рекомендована только по специальным показаниям: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без отрицательного зубца Q или недавнее стентирование с продолжительностью терапии до 9 мес. (Рекомендации ESO, 2008; класс I, уровень A) [23].

Также комбинация клопидогрела и АСК может быть рекомендована больным с кардиоэмболическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий при невозможности приема антикоагулянтов, но эффективность ниже, а частота кровотечений больше, чем при применении антикоагулянтов [23].

Согласно исследованию CHANCE 2013 г., при малом инсульте или ТИА применение 75 мг клопидогрела и 75 мг АСК после 300 мг клопидогрела в 1-е сут. относительно АСК дает меньше сосудистых событий через

● **Таблица 3.** Выбор антиагреганта с учетом степени риска повторного инсульта

● **Table 3.** Selecting an antiplatelet agent based on the risk of recurrent stroke

ИИ, низкий риск повторного инсульта	Дипиридамо́л + АСК по 1 таблетке 2 раза в день Клопидогрел 75 мг/сут АСК 50–100 мг/сут
ИИ, высокий и очень высокий риск	Клопидогрел 75 мг/сут
ИИ + стентирование магистральных артерий головы	Клопидогрел 75 мг/сут + АСК 50–100 мг/сут, минимум в течение 9 мес.
ИИ + ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)	Клопидогрел 75 мг/сут + АСК 50–100 мг/сут, минимум в течение 9 мес.
ИИ + непереносимость АСК	Клопидогрел по 75 мг/сут

Примечание. ИИ – ишемический инсульт; ОКС – острый коронарный синдром.

21 день и через 3 мес. – при отсутствии разницы в геморрагических осложнениях [24]. Однако более длительное применение данной комбинации во вторичной профилактике не рекомендовано. Выбор антиагреганта необходимо проводить с учетом степени риска повторного инсульта (табл. 3).

Рекомендован прием антитромбоцитарных препаратов как до, так и после каротидной эндартерэктомии (Рекомендации ESO, 2008; класс I, уровень A) [21].

После тромболитической терапии антиагреганты назначаются только через 24 ч (Рекомендации ESO, 2008; класс I, уровень A) [21].

Антиагрегантная терапия не противопоказана при геморрагической трансформации ишемических очагов при отсутствии признаков продолжающегося кровотечения.

При геморрагическом инсульте антитромботическая терапия противопоказана, кроме ситуаций, когда она назначена в связи с другой серьезной патологией.

Антиагрегантная терапия может быть рекомендована через 1–2 мес. после геморрагического инсульта, если есть сопутствующий значимый атеросклероз сосудов и высокий риск ишемических событий.

Основные принципы антиагрегантной терапии (на основании рекомендаций ESO (2008/2009) [22] и АНА-АА (2014) [22]) у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА:

■ Всем пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендовано назначение антиагрегантов (а не оральных антикоагулянтов) для профилактики повторных ИИ и других ишемических сердечно-сосудистых осложнений (Класс 1; Уровень доказательности A).

■ Монотерапия АСК (50–325 мг/сут) (Класс 1; Уровень доказательности A), комбинация АСК 25 мг и дипиридамо́ла 200 мг 2 раза в сут. (Класс 1; Уровень доказательности B), монотерапия клопидогрелом 75 мг/сут (Класс IIa; Уровень доказательности B) являются препаратами выбора для профилактики повторного инсульта. Монотерапия клопидогрелом предпочтительна при аллергии на АСК.

■ Выбор антиагрегантного препарата осуществляется индивидуально на основании профиля факторов риска, стоимости, переносимости, а также других клинических и фармакологических свойств препарата (Класс 1; Уровень доказательности С).

■ Комбинацию АСК и клопидогрела, доказанно эффективную к назначению в течение 24 ч при малом инсульте, можно назначать до 90 сут. (Класс IIb; Уровень доказательности В) с последующим переходом на монотерапию антиагрегантами, поскольку более длительный период комбинированной антиагрегантной терапии после малого инсульта сопряжен с высоким риском геморрагических осложнений по сравнению с монотерапией (Класс III; Уровень доказательности А).

■ Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне терапии АСК, увеличение дозировки АСК не обосновано. Целесообразнее изменить схему антиагрегантной терапии, вместе с тем сравнительные исследования монотерапии или комбинированной терапии у данной категории пациентов не проводили (Класс IIb; Уровень доказательности С).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В поликлинику Республиканского неврологического центра г. Казани обратился мужчина 52 лет с жалобами на периодически возникающую диффузную ноющую головную боль, головокружение в виде неустойчивости, быструю утомляемость, снижение работоспособности, памяти и внимания, нарушение сна. Иногда отмечал появление «пелены» в левом глазу. Описанные жалобы периодически беспокоили больного в течение последних 2,5–3 лет, к врачу не обращался, лечение не получал. 8 мес. назад перенес коронавирусную инфекцию в легкой форме: беспокоили насморк, легкий кашель, головная боль, боль в спине, повышение $t_{до}$ до 37,5°. ПЦР-тест был положительным. Лечился амбулаторно. После выздоровления отмечал еще большую усталость при физической нагрузке и снижение памяти. 2 мес. назад на фоне физической работы (работает сварщиком) почувствовал сильную головную боль, онемение в правой руке и нарушение речи. Машиной скорой помощи доставлен в ЦРБ по месту жительства через 2,5 ч от появления симптомов, т. к. первоначально пациент не придавал значения своим жалобам. При поступлении АД 160/100 мм рт. ст., моторная афазия, легкое снижение силы в кисти правой руки. Из обследований было проведено МСКТ головного мозга, которая патологии не выявила. Биохимический анализ крови показал повышение уровня общего холестерина до 7,2 ммоль/л, глюкоза – 6,0 ммоль/л, МНО – 1,2, АЧТВ – 24. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий (БЦА) выявлен атеросклероз магистральных артерий головы, стеноз бифуркации общей сонной артерии 40–45%, умеренная непрямолинейность хода позвоночной артерии с обеих сторон, кровотоков антеградный. На серии МР-томограмм (МРТ) в проекции перивентрикулярного белого вещества обеих теменных долей в зонах «критического» кровотока обнаружены кистовидно расширен-

ные периваскулярные пространства, достигающие размеров 2×2×1 мм и окруженные очагами периваскулярного глиоза размерами 10×4 мм слева, 7×5 мм справа. Терапевтические мероприятия в стационаре проводились в соответствии со стандартом лечения ОНМК. Симптоматика регрессировала в течение 3 ч после поступления. Пациенту был выставлен диагноз: «ТИА в бассейне левой СМА в форме моторной афазии и легкого пареза правой кисти». Через 14 дней пациент был выписан из стационара с рекомендациями проведения антигипертензивной терапии (амлодипин 5 мг), назначены прием АСК (100 мг/сут) и гиполипидемическая диета. Через 1 мес. после выписки у пациента на фоне психоэмоционального напряжения вновь произошло кратковременное нарушение речи в течение 30–40 мин на фоне головной боли и подъема АД до 165/95 мм рт. ст. В этот момент к врачу не обратился. В связи с появившимся дискомфортом в области желудка самостоятельно прекратил прием АСК. В возрасте 35 лет у пациента была диагностирована язвенная болезнь 12-перстной кишки и эрозивный гастрит, последнее обострение было в возрасте 38 лет, диету не соблюдал. Вредные привычки: курит с 15-летнего возраста.

При осмотре: черепные нервы без патологии. Объем активных движений полный. Сила по мышечным группам – 5 баллов. Пробы Мингагини для рук, для ног скрытых парезов не выявили. Проприорефлексы живые, равные. Положительный рефлекс Вендеровича, верхний аналог Россоломо и ульнарный симптом справа. Координация не нарушена. Походка обычная. Тест MMSE – 27 баллов. При проведении обследования на МРТ и дуплексном сканировании БЦА отрицательной динамики не выявлено.

Дополнительно к антигипертензивной терапии был назначен прием АСК 100 мг и омега-3 на ночь, курантил 75 мг 3 раза в день.

Повторный осмотр был проведен через 6 мес. В неврологической симптоматике отрицательной динамики выявлено не было. Пациент отметил улучшение самочувствия в виде регресса головных болей, эпизоды онемения и слабости в правой руке, «пелены» в левом глазу не повторялись. АД нормализовалось. Было рекомендовано продолжить антигипертензивную терапию, прием курантила 75 мг 3 раза в день, АСК 100 мг на ночь совместно с приемом омега-3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время выделяют патогенетические подтипы ишемического инсульта на основе критериев TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment): атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и криптогенный (инсульт неустановленной этиологии).

Каждый подтип инсульта имеет свои дифференциально-диагностические критерии. В этом отношении сложность представляет криптогенный инсульт. Он диагностируется у пациентов с неустановленной причиной ИИ, а также

у больных с двумя потенциальными причинами инсульта и более. Больных с инсультом без указания на известный этиологический фактор необходимо тщательно обследовать с проведением длительного холтеровского мониторирования для исключения кардиогенного характера, т. к. следует помнить, что пароксизм мерцательной аритмии при одностороннем мониторинге может быть не выявлен. Это определило необходимость в рекомендации АНА/ASA 2013 г. применения холтеровского мониторирования длительностью до месяца при криптогенном инсульте или ТИА. Кроме того, диагностический план должен включать чреспищеводную эхокардиографию, эмболдетекцию, при необходимости – с «микрпузырьковой пробой» для исключения незаращения овального отверстия, лабораторную диагностику тромбофилии, антифосфолипидного синдрома, гомоцистеинемии, васкулитов и т. д.

В описанном клиническом наблюдении обращает на себя внимание наличие в анамнезе возможного оптико-пирамидного синдрома, свидетельствующего о стенозирующем процессе общей сонной артерии и гипертонической болезни, т. к. ТИА протекала на фоне подъема АД. Наличие в анамнезе перенесенной коронавирусной инфекции могло способствовать изменению состояния атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии. Патогенетически у пациента можно диагностировать криптогенный ишемический инсульт, в основе которого лежат несколько этиологических взаимосвязанных факторов. Учитывая, что наибольший риск повторного инсульта связан с атеросклерозом, который может осложниться тромбообразованием, для вторичной профилактики были выбраны курантил и АСК. Катамнестическое наблюдение показало правильность выбранной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития повторного инсульта наиболее высок в первые 2 года после первого эпизода и колеблется от 4 до 14%, при этом риск развития инсульта у пациентов, перенесших ТИА, составляет 10–20% в первые 3 мес. Исходя из вышесказанного, данным группам пациентов показана антиромботическая терапия, которая может проводиться посредством приема либо непрямого антикоагулянтов, либо тромболитических антиагрегантов. Препаратами выбора при вторичной профилактике инсульта являются антиагреганты, способствующие восстановлению реологических свойств крови. Данные метаанализа 21 рандомизированного исследования показали эффективность и безопасность антиагрегантной терапии у пациентов с ТИА или ИИ в анамнезе [25, 26]. Золотым стандартом антиагрегантной терапии принято считать ацетилсалициловую кислоту. Но у части пациентов развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта либо наличие в анамнезе противопоказаний к применению АСК делают невозможным прием данного препарата. В качестве альтернативного варианта широко используется дипиридамола (курантил) в виде монотерапии (в дозе 225 мг/сут) или в виде комбинированной терапии – АСК (25–75 мг) и дипиридамола (75 мг) 2 раза в сут.

Вторичная профилактика инсультов, направленная на коррекцию факторов риска: повышенного тромбообразования, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, будет способствовать снижению риска развития «сосудистой катастрофы» и, как следствие, увеличению продолжительности жизни.

Поступила / Received 27.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2022

Принята в печать / Accepted 17.11.2022

Список литературы / References

- Хасанова Д.Р., Данилова В.И. (ред.). *Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2019. 352 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446065.html>. Khasanova D.R., Danilova V.I. (eds.). *Stroke. Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 359 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446065.html>.
- 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(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- 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>.
- Belani P., Schefflein J., Kihira S., Rigney B., Delman B.N., Mahmoudi K. et al. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1361–1364. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6650>.
- Cao J., Hu X., Cheng W., Yu L., Tu W.J., Liu Q. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):851–853. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05987-7>.
- Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
- Umapathi T., Kor A.C., Venketasubramanian N., Lim C.C., Pang B.C., Yeo T.T. et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol.* 2004;251(10):1227–1231. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0519-8>.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Kelly P.J., Murphy S., Coveney S., Purroy F., Lemmens R., Tsigoulis G. et al. Anti-inflammatory approaches to ischaemic stroke prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):211–218. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314817>.
- Qi X., Keith K.A., Huang J.H. COVID-19 and stroke: A review. *Brain Hemorrhages.* 2021;2(2):76–83. <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.11.001>.
- Patel A.B., Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What is the evidence. *JAMA.* 2020;323(18):1769–1770. <https://doi.org/10.1001/jama.20204812>.
- Garkowski A., Zajkowska J., Moniuszko A., Czupryna P., Pancewicz S. Infectious causes of stroke. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(6):632. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00020-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00020-1).
- Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y. et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
- Valderrama E.V., Humbert K., Lord A., Frontera J., Jaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51(7):e124–e127. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030153>.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю. Антиромботическая терапия в профилактике инсульта после транзиторной ишемической атаки некардиоэмболического генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):14–19. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-14-19>.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю. Антиplatelet therapy in stroke prevention after non-cardioembolic transient ischemic attack. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-14-19>.

16. Пилипович А.А. Профилактика повторного ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):33–38. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190571>.
Pilipovich A.A. Recurrent ischemic stroke prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):33–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190571>.
17. Парфенов В.А. Вопросы совершенствования ведения пациентов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга». *Медицинский совет*. 2020;(8):11–17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-11-17>.
Parfenov V.V. Improving the management of patients with a diagnosis of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(8):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-11-17>.
18. Акжигитов Р.Г., Алякин Б.Г., Алферова В.В., Белкин А.А., Беляева И.А., Бойцов С.А. и др. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 181 с. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/klinicheskie-rekomendacii-ishemicheskii-insult-i-tranzitornaya-ishemicheskaya-ataka-u-vzroslykh>.
Akzhigitov R.G., Alekyan B.G., Alferova V.V., Belkin A.A., Belyaeva I.A., Boitsov S.A. et al. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 181 p. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/klinicheskie-rekomendacii-ishemicheskii-insult-i-tranzitornaya-ishemicheskaya-ataka-u-vzroslykh>.
19. Парфенов В.А. Ведение больного после ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):51–57. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-5-51-57>.
Parfenov V.A. Management of a patient after ischemic stroke. *Russian Neurological Journal*. 2020;25(5):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-5-51-57>.
20. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств. *Атеротромбоз*. 2016;(2):89–97. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2016-2-89-97>.
Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. Prevention of recurrent non-cardioembolic ischemic stroke based on antiplatelet agents. *Atherothrombosis*. 2016;(2):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2016-2-89-97>.
21. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. <https://doi.org/10.1159/000131083>.
22. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.J., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
23. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903–1912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4).
24. Wang Y., Wang Y., Zhao X., Liu L., Wang D., Wang C. et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>.
25. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):115–24. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70685-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70685-8).
26. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.

Информация об авторах:

Рахматуллина Эльза Фагимовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; elsa2109@mail.ru
Кочергина Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; yukon0702@yandex.ru
Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Information about the authors:

Elza F. Rakhmatullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; elsa2109@mail.ru
Olga S. Kochergina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yukon0702@yandex.ru
Dina K. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

Закономерности и особенности течения раннего и позднего этапов восстановительного периода после ишемического инсульта, развившегося на фоне COVID-19

Е.Н. Кабаева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7941-2010>, katkab@list.ru

А.В. Ершов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, salavatprof@mail.ru

П.Ф. Литвицкий², <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>, litvicki@mma.ru

Д.Т. Реджепов¹, <https://orcid.org/0000-0003-3203-6676>, redjepov_dt@pfur.ru

А.А. Поздняков², <https://orcid.org/0000-0003-0032-9917>, artem.a.pozdniakov@gmail.com

¹ Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

³ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии; Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Резюме

Введение. COVID-19 повышает риск развития ишемического инсульта (ИИ), однако при этом мало изученным остается влияние COVID-19 на течение восстановительного периода после ИИ.

Цель. Выявить закономерности и особенности течения и проявлений раннего и позднего этапов восстановительного периода после ИИ, развившегося у пациентов на фоне COVID-19.

Материалы и методы. Обследован 81 пациент, разделенный на 3 группы: 1) с ИИ на фоне COVID-19 (n = 21); 2) с инфицированием COVID-19 без ИИ (n = 40); 3) с ИИ без COVID-19 (n = 20). У пациентов с инсультом исследовали степень тяжести инсульта (шкала NIHSS), функциональный статус (шкала Рэнкина), уровень повседневной активности (шкала Бартел). У всех обследуемых оценивали жалобы, общее состояние, уровень активности, способность к самообслуживанию, эмоциональный статус. Анализировали тяжесть течения инсульта, функциональный статус, объем поражений легких по МСКТ, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, показатели общего и биохимического анализа крови, динамику уровня цитокинов IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α в крови. Со всеми обследуемыми проводили телефонное интервьюирование в течение 12 мес. после выписки из стационара.

Результаты. Наибольшая смертность на постгоспитальном этапе (67%) была у пациентов, перенесших ИИ на фоне COVID-19, при этом половина зарегистрирована в первые 3 мес., к концу 6-го месяца этот показатель составил 79%. Летальные исходы у пациентов с ИИ, развившиеся на фоне COVID-19, наступали на 6 мес. раньше, чем в группе пациентов с ИИ без COVID-19. Основными причинами фатальных исходов у пациентов с ИИ на фоне COVID-19 в первые 3 мес. были острый инфаркт миокарда и повторные инсульты. Высокая частота неблагоприятных реабилитационных прогнозов и летальных исходов как в остром периоде заболевания, так и на постгоспитальном этапе отмечалась у пациентов с высокой коморбидностью.

Заключение. Пациенты, перенесшие ИИ на фоне COVID-19, в первые 3 мес. постгоспитального периода входят в группу повышенного риска развития тромботических и тромбоэмболических осложнений и летального исхода.

Ключевые слова: ишемический инсульт, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, факторы риска, постковидный синдром

Для цитирования: Кабаева Е.Н., Ершов А.В., Литвицкий П.Ф., Реджепов Д.Т., Поздняков А.А. Закономерности и особенности течения раннего и позднего этапов восстановительного периода после ишемического инсульта, развившегося на фоне COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(23):50–59. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-50-59>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Patterns and features of the course of the early and late stages recovery period after ischemic stroke associated with COVID-19

Ekaterina N. Kabaeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7941-2010>, katkab@list.ru

Anton V. Ershov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, salavatprof@mail.ru

Peter F. Litvitskiy², <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>, litvicki@mma.ru

Dovlet T. Rejepov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3203-6676>, redjepov_dt@pfur.ru

Artem A. Pozdnyakov², <https://orcid.org/0000-0003-0032-9917>, artem.a.pozdniakov@gmail.com

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

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

³ Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology; 2, Bldg. 25, Petrovka St., Moscow, 107031, Russia

Abstract

Introduction. COVID-19 increases the risk of ischemic stroke (IS), but the impact of COVID-19 on the recovery period of IS remains poorly understood.

The aim of the study – to identify patterns and features of the course and manifestations of the early and late stages of the recovery period after ischemic stroke associated with COVID-19.

Materials and methods. The combined retro-prospective study included 81 patients. Patients were divided into three groups: 1) development of stroke followed by outcome in ischemic stroke (IS) associated with COVID-19 (n = 21); 2) COVID-19 infection without stroke (n = 40); 3) development of stroke without COVID-19 (n = 20). All subjects were interviewed by telephone within 12 months from the date of discharge from the hospital. In patients with stroke, the severity of stroke (NIHSS scale), functional status (Rankine scale), and daily activity level (Bartel scale) were studied. All subjects were interviewed by telephone within 12 months from the moment of discharge from the hospital, the following were assessed: complaints, general condition of patients, the patient's level of activity and ability to self-care, emotional status and the presence of anxiety and depressive disorders. The following were retrospectively assessed: stroke severity, functional status, volume of lung lesions according to MSCT, the presence of cardiovascular diseases, indicators of general and biochemical blood tests, changes in blood levels of cytokines IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α .

Results. The highest mortality at the post-hospital stage (only 67 and 47% of the total number of deaths) was in patients who had an ischemic stroke associated with COVID-19; half of them were registered in the first 3 months; by the end of the 6th month, this figure was 79%. Deaths in patients with IS due to COVID-19 occur 6 months earlier than in the group of patients with stroke without COVID-19. The leading causes of fatal outcomes in patients with IS due to COVID-19 in the first 3 months were acute myocardial infarction and repeated strokes. A high frequency of unfavorable rehabilitation prognoses and deaths both in the acute period of the disease and at the post-hospital stage was observed in patients with high comorbidity with forms of pathology of the circulatory system.

Conclusion. Patients who have had an ischemic stroke associated with COVID-19, in the first 3 months of the post-hospital period, are at an increased risk of developing thrombotic complications and death and require special attention of outpatient doctors in this period after discharge from the hospital.

Keywords: ischemic stroke, novel coronavirus infection, COVID-19, risk factors, post-covid syndrome

For citation: Kabaeva E.N., Ershov A.V., Litvitskiy P.F., Rejepov D.T., Pozdnyakov A.A. Patterns and features of the course of the early and late stages recovery period after ischemic stroke associated with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-50-59>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной системы здравоохранения. У многих пациентов заболевание COVID-19 играет роль триггера острых сосудистых катастроф, наиболее тяжелым проявлением которых является инсульт [1–3].

Согласно данным профильных стационаров, 15–20% случаев острого нарушения мозгового кровообращения с исходом в инсульт, возникшего на фоне инфицирования SARS-CoV-2, заканчиваются летально [3, 4]. Помимо этого, более чем у 1/3 пациентов, выписанных в удовлетворительном состоянии из специализированных стационаров с инсультом и COVID-19, отмечаются признаки декомпенсации сопутствующих соматических форм патологии, неблагоприятный реабилитационный прогноз и функциональный исход [3, 5]. У 1/2 пациентов, перенесших COVID-19, развивается устойчивый комплекс нарушений, включающий в себя вегетоэндокринную дисфункцию, психоэмоциональные расстройства, недостаточность функций различных органов и их систем, обозначенный как постстковидный синдром (ПКС) [6]. С 2021 г. ПКС включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра.

У пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) на фоне коронавирусной инфекции ПКС в постгоспитальный период протекает в более тяжелых формах [6, 7]. При этом наблюдаются выраженные явления декомпенсации при развитии сопутствующих форм патологии, а также острые расстройства кровообращения, в том числе в мозге и сердце. Подобные проявления ПКС обусловлены сочетанным действием патогенных факторов повреждения мозга в результате как его ишемии, так и инфицирования SARS-CoV-2 [7, 8]. Согласно литературным данным, различные клинические проявления ПКС наблюдаются преимущественно в период от 3 мес. до 1 года после дебюта инфекции. У пациентов, перенесших инсульт, длительность и проявления ПКС широко варьируют [8, 9]. В течение первых 6 мес. после излечения от коронавирусной инфекции у этих пациентов отмечается высокая частота госпитализаций, в основном в стационары кардиологического и неврологического профиля. На этот же период приходится наибольшее число госпитальных и внегоспитальных летальных исходов [9].

В более поздние сроки, на 6–12-м месяце постгоспитального периода, развиваются такие формы патологии, как гломерулонефрит, пиелонефрит, полинейропатия, хронический бронхит / трахеобронхит, пневмонии, нарушения функций желудочно-кишечного тракта [9, 10].

Несмотря на внедрение различных профилактических мероприятий и реабилитационных методик, частота ПКС и его осложнений у пациентов с перенесенным ИИ как на раннем, так и на позднем этапе постгоспитального периода остается весьма высокой. В связи с этим ведение таких пациентов на разных этапах восстановительного периода после ИИ, развившегося на фоне COVID-19, представляет собой одну из сложнейших задач, особенно для врачей амбулаторного звена. Это требует у таких пациентов тщательного исследования механизмов восстановительного периода, а также разработки эффективных алгоритмов лечебно-профилактических мероприятий с целью повышения эффективности у них медицинской помощи.

Цель настоящей работы – выявить закономерности и особенности течения и проявлений раннего (первые 6 мес.) и позднего (6–12 мес.) этапов восстановительного периода после ИИ, развившегося у пациентов на фоне COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 81 пациент. Средний возраст обследованных составил 62 ± 10 лет. Все пациенты проходили стационарное лечение в условиях Городской клинической больницы (ГКБ) имени В.В. Виноградова в период с ноября 2020 по февраль 2021 г. Исследование на постгоспитальном этапе проводилось по 28 февраля 2022 г. включительно. Пациенты были разделены на три группы: 1) с ИИ на фоне COVID-19 ($n = 21$); 2) с COVID-19 без ИИ ($n = 40$); 3) с ИИ без COVID-19 ($n = 20$).

У всех групп пациентов исследовали основные клинические показатели. У пациентов с инсультом оценивали

риск повторного инсульта по шкале риска повторного инсульта ESRS (Essen Stroke Risk Score) (табл. 1).

Для профилактики повторного инсульта всем пациентам проводилось стандартизированное лечение следующими группами препаратов: антитромботическими (анти-тромбоцитарными) (аспирин, клопидогрел) или антикоагулянтами (варфарин, прадакса), антигипертензивными и статинами.

Пациентам с ИИ при поступлении в стационар, выписке и на постгоспитальном этапе в динамике оценивали степень тяжести инсульта (шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья)), функциональный исход (шкала Рэнкина), уровень повседневной активности (шкала Бартел). Пациенты с инсультом при поступлении в стационар были сопоставимы как по тяжести течения инсульта по шкале NIHSS (медиана (Me) была равна 10,5 баллов, что свидетельствовало о средней степени тяжести), так и по наличию и выраженности сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Функциональный исход по шкале Рэнкина на момент выписки из стационара в обеих группах был равен 4 (Me), что соответствует признакам состояния выраженного неврологического дефицита и потребности пациента в посторонней помощи. Оценка по шкале Бартел при выписке из стационара свидетельствовала о выраженной зависимости пациента от посторонней помощи в основной группе (средняя сумма баллов 55 ± 24) и об умеренной зависимости от посторонней помощи в группе пациентов без COVID-19 (80 ± 14).

Пациенты с коронавирусной инфекцией при поступлении были идентичны по тяжести течения инфекции и объему поражения легочной ткани по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ):

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование, n (%)

● **Table 1.** Characteristics of patients included in the study, n (%)

Показатель	Основная группа – с ИИ на фоне COVID-19 ($n = 21$)	Группа сравнения – с COVID-19 без ИИ ($n = 40$)	Группа с ИИ без COVID-19 ($n = 20$)	Всего ($n = 81$)
Возраст, $M \pm SD$, лет	62 ± 10	63 ± 6	61 ± 9	62 ± 10
Артериальная гипертензия	21 (100%)	28 (70%)	20 (100%)	69 (85%)
Сахарный диабет	7 (33%)	9 (23%)	7 (32%)	22 (27%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (19%)	5 (12,5%)	7 (30%)	16 (19,7%)
ИБС, сердечная недостаточность, желудочковая аритмия	15 (72%)	16 (40%)	17 (89%)	49 (60,5%)
Фибрилляция предсердий	11 (51%)	9 (24%)	11 (55%)	31 (38%)
Заболевания периферических артерий	8 (35%)	12 (30%)	7 (32%)	27 (33%)
Курение	11 (50%)	19 (48%)	8 (40%)	38 (46,9%)
Повторные ТИА и ИИ (госпитальный этап)	9 (43,8%)	–	5 (26,3%)	14 (17%)
Ожирение	12 (57%)	20 (50%)	21 (51%)	53 (65%)
Риск повторного инсульта по ESRS:				
• низкий;	8 (38%)	–	5 (25%)	25 (31%)
• средний;	8 (38%)	–	9 (40%)	34 (42%)
• высокий	5 (24%)	–	6 (37%)	22 (27%)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ESRS – шкала риска повторного инсульта (Essen Stroke Risk Score).

все имели степень поражения легких КТ1 (10–25%) и КТ2 (25–50%).

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004), от всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие. Работа одобрена этическим комитетом ГКБ имени В.В. Виноградова.

Всем обследуемым проводилось телефонное интервьюирование в течение последующих 12 мес. с момента выписки из стационара (в конце 3, 6, 9, 12-го месяца).

Методом анкетирования оценивали:

- жалобы на слабость и усталость, не связанные с наличием парезов, по шкале от 1 до 10 баллов (от 1 до 4 их рассматривали как легкие, от 5 до 7 – средние, от 8 до 10 – сильные);
- общее состояние пациентов;
- наличие или отсутствие признаков декомпенсации сопутствующих форм патологии;
- изменение уровня артериального давления, частоту сердечных сокращений (по данным пациентов или их родственников, которые вели дневник наблюдений);
- уровень активности пациента;
- способность к самообслуживанию (по шкале Бартел);
- эмоциональный статус и наличие тревожно-депрессивных расстройств (по шкале депрессии Гамильтона).

Сведения о времени и причинах смерти получали от родственников пациентов, а также из протоколов аутопсий в ГКБ имени В.В. Виноградова. Ретроспективно анализировали клиничко-лабораторные показатели на госпитальном этапе.

При ИИ исследовали:

- тяжесть неврологической симптоматики по шкале NIHSS;
- функциональный статус пациентов (по шкале Бартел);
- объем поражений легких по МСКТ;
- наличие заболеваний системы кровообращения;
- показатели общего и биохимического анализа крови;
- динамику уровней в крови цитокинов: интерлейкина (IL) 6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли (TNF) α .

Статистический анализ фактических данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20 и RStudio 2021.09.3+396. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$) при нормальном распределении, а также в виде медианы (Me), значений

25-го и 75-го перцентилей (P_{25} – P_{75}) при ненормальном распределении, установленном в большинстве случаев. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна – Уитни, для множественного сравнения – Краскелла – Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного сравнения – критерий Фридмана. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 Пирсона (таблицы сопряженности). Анализ выживаемости пациентов проводили путем построения кривой по методу Каплана – Майера с оценкой факторов риска с применением регрессионного анализа Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За весь период 12-месячного наблюдения на постгоспитальном этапе во всех группах обследованных умерли 30 пациентов (37%). Наибольшее число летальных исходов на постгоспитальном этапе было зафиксировано у перенесших ИИ на фоне COVID-19: в 2 раза больше, чем в группе пациентов с COVID-19 без ИИ и в 1,2 раза больше, чем у пациентов с ИИ без коронавирусной инфекции ($p < 0,05$). При анализе выживаемости пациентов на постгоспитальном этапе в течение 12 мес. выявлено, что все летальные исходы у пациентов основной группы (ИИ на фоне COVID-19) зафиксированы в первые 9 мес. после выписки из стационара. Из них половина смертей зарегистрирована в первые 3 мес. (в 3 раза больше, чем у пациентов с ИИ без COVID-19). К концу 6-го месяца летальность составила 79%. В отличие от этого, летальные исходы в группе пациентов с ИИ без коронавирусной инфекции фиксировались равномерно на всех этапах 12-месячного наблюдения (табл. 2).

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что сочетание острого ИИ и COVID-19 является фактором высокого риска неблагоприятного исхода в первые 3 мес. после выписки из стационара. Это требует особого внимания сотрудников амбулаторного звена в отношении указанной группы пациентов на раннем постгоспитальном этапе. Анализ выживаемости проводился путем построения показателей выживаемости по методу Каплана – Майера (рис. 1).

Анализ полученных результатов показал, что имеются статистически значимые различия между данными по выживаемости пациентов с ИИ на фоне COVID-19 и с ИИ без COVID-19 ($p < 0,0001$), а также между группой пациентов

● **Таблица 2.** Количество летальных исходов в исследуемых группах пациентов в течение 12 месяцев после выписки из стационара, n (%)

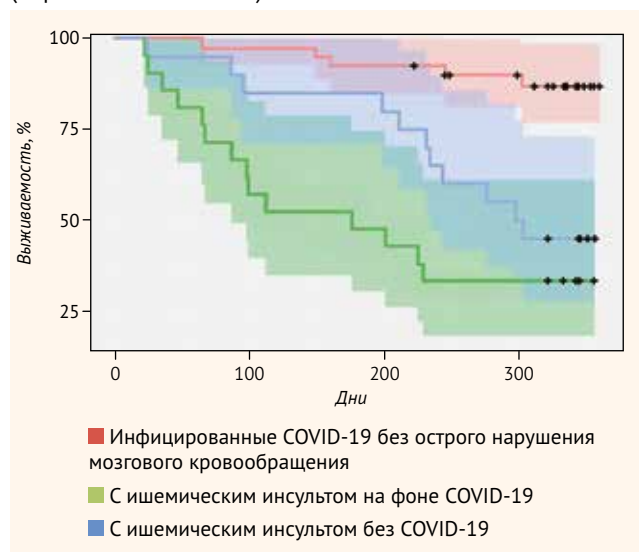
● **Table 2.** The number of deaths in the studied groups of patients within 12 months after discharge from the hospital, n (%)

Исследуемый период	Основная группа – с ИИ на фоне COVID-19 (n = 14 (47%))	Группа сравнения – с COVID-19 без ИИ (n = 5 (17%))	Группа пациентов с ИИ без COVID-19 (n = 11 (37%))	Всего (n = 30 (100%))
Первые 3 месяца	7 (50%)	1 (20%)	2 (18%)	10 (33%)
От 3 до 6 месяцев	4 (29%)	2 (40%)	1 (9%)	7 (23%)
От 6 до 9 месяцев	3 (21%)	1 (20%)	5 (45%)	9 (30%)
От 9 до 12 месяцев	0 (0%)	1 (20%)	3 (27%)	4 (13%)

Примечание. ИИ – ишемический инсульт.

● **Рисунок 1.** Показатели выживаемости в исследуемых группах пациентов (метод Каплана – Майера)

● **Figure 1.** Survival rates in the study groups of patients (Kaplan – Meier method)



с COVID-19 без ИИ и с ИИ без COVID-19 ($p = 0,00045$). Между показателями выживаемости группы пациентов с ИИ без COVID-19 и основной группы статистической разницы не наблюдалось ($p = 0,15$).

В целом результаты анализа выявили важный факт: летальные исходы у пациентов с ИИ, развившимся на фоне COVID-19, наступают на 6 мес. раньше, чем в группе пациентов с инсультом без COVID-19.

Регрессионный анализ Кокса также свидетельствует о том, что в течение года после выписки из стационара показатель отношения риска летальных исходов в группе пациентов с ИИ без коронавирусной инфекции к таковому в группе сравнения (пациенты с COVID-19) составлял 5,19 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,80–15,0, $p = 0,002$). В отличие от этого, показатель отношения риска летальных исходов в основной группе (развитие ИИ на фоне COVID-19) к группе пациентов с COVID-19 был равен 9,27 (95% ДИ 3,32–25,9, $p < 0,001$). При этом показатель отношения риска между основной группой и группой пациентов с инсультом без инфекции не имел статистической значимости. Отсюда следует, что риск летальных исходов на постгоспитальном этапе у пациентов, перенесших ИИ без COVID-19, был в 5 раз выше, чем у пациентов только с COVID-19. При этом развитие инсульта на фоне COVID-19 увеличивало риск летального исхода в 9 раз в первые 12 мес. после выписки.

Приведенные факты являются основанием для заключения о том, что развитие ИИ на фоне коронавирусной инфекции является не толькоотягчающим фактором течения и неблагоприятного реабилитационного прогноза заболевания, но и значимым фактором повышенного риска летального исхода (в 9 раз) в сравнении с пациентами с коронавирусной инфекцией без ИИ.

Непосредственными причинами летальных исходов у всех выписанных из стационара пациентов были различные формы патологии системы кровообращения.

Среди них наиболее частыми были: острый инфаркт миокарда (ОИМ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инсульт / повторный инсульт. При этом у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 78% зафиксированы последствия тромбофилии и тромбоэмболии: повторное развитие инсульта (29%), ТЭЛА (21%), ОИМ (29%) (табл. 3).

При анализе причин летальных исходов и времени их возникновения выявлены статистически значимые различия между группами неинфицированных и инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с ИИ. Ведущими причинами фатальных исходов у пациентов основной группы (ИИ, развившийся на фоне COVID-19) в первые 3 мес. были ОИМ и повторные острые нарушения мозгового кровообращения с исходом в ИИ. При этом у неинфицированных SARS-CoV-2 пациентов с инсультом указанные осложнения возникали статистически значимо в более поздние сроки – с 6-го по 12-й месяц постгоспитального этапа (рис. 2). Учитывая патогенетические особенности течения повреждения при ИИ на фоне коронавирусной инфекции, сочетание острого ИИ и COVID-19 сопровождалось существенными нарушениями в системе кровообращения. Указанные расстройства являлись ключевыми патогенетическими звеньями формирования полиорганной недостаточности в остром периоде госпитального этапа и развития тромботических и тромбоэмболических осложнений на постгоспитальном этапе в первые 3 мес.

При оценке ответов пациентов на вопросы анкеты выявлено, что наиболее частыми у всех были жалобы на слабость и усталость. В большинстве случаев максимально выраженная слабость и усталость (8–10 баллов) отмечались в первые 3 мес. постгоспитального периода. В основной группе (ИИ на фоне COVID-19) это выявлено у 71% пациентов и у 55% неинфицированных с инсультом. В отличие от этого, у пациентов с коронавирусной инфекцией без инсульта жалобы на слабость и усталость наблюдались в 12% случаев. Среди наиболее частых жалоб также выделены тахикардия – у 57% пациентов, повышенная потливость – у 55%, головная боль – у 47%, одышка – у 34,5%. По частоте всех жалоб у пациентов

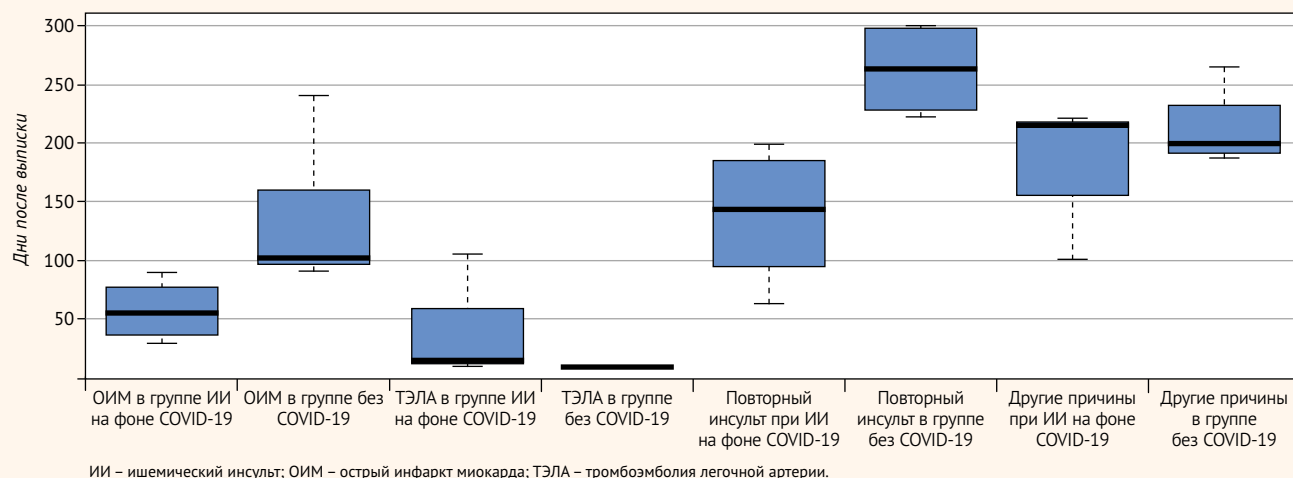
● **Таблица 3.** Причины летальных исходов во всех группах пациентов в течение 12 месяцев постгоспитального этапа, %

● **Table 3.** Causes of deaths in all groups of patients during the 12 months of the post-hospital stage, %

Причина летального исхода	Основная группа – с ИИ на фоне COVID-19 (n = 14)	Группа сравнения – с COVID-19 без ИИ (n = 5)	Группа пациентов с ИИ без COVID-19 (n = 11)
Острый инфаркт миокарда	29	20	27
Повторный инсульт	29	40	36
Тромбоэмболия легочной артерии	21	–	9
Другие причины	21	20	28

Примечание. ИИ – ишемический инсульт.

- **Рисунок 2.** Причины летальных исходов и время их возникновения при ишемическом инсульте у инфицированных SARS-CoV-2 и у неинфицированных пациентов в течение 12 месяцев после выписки из стационара
- **Figure 2.** Causes of deaths and timing of their occurrence in ischemic stroke in SARS-CoV-2 infected and uninfected patients within 12 months after discharge from the hospital



с перенесенным инсультом на фоне COVID-19 преобладали тахикардия – в 1,2 раза и головная боль – в 1,5 раза чаще, чем в двух других группах ($p < 0,05$). Жалобы на повышенную потливость и одышку преобладали в группе пациентов, перенесших COVID-19, однако статистически значимых различий между группами не отмечено.

При оценке результатов опросов выявлено, что жалобы среди умерших пациентов на сильную усталость встречались в 5 раз чаще, чем у выживших, учащенное сердцебиение – в 1,6 раза, потливость – в 1,8 раза, одышка – в 2 раза чаще ($p < 0,05$). Таким образом, наиболее ранние (в первые 3 мес.) и выраженные проявления ПКС наблюдались у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 ($p < 0,001$). При этом выраженные симптомы ПКС в ранний постгоспитальный период служат неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости у таких пациентов. Это требует максимально ранней и интенсивной профилактики и коррекции у них ПКС.

При оценке показателей состояния эмоционально-волевой сферы (опрос по шкале Гамильтона) выявлено, что у всех пациентов имелись признаки депрессии различной выраженности. Среднее значение показателя шкалы Гамильтона составило: в основной группе (ИИ на фоне COVID-19) – 22 ± 5 баллов, что соответствует тяжелой степени депрессивного расстройства; в группе пациентов с коронавирусной инфекцией – 12 ± 8 баллов (легкое депрессивное расстройство); в группе неинфицированных пациентов с инсультом – $17,5 \pm 7$ баллов (средняя степень выраженности депрессивных расстройств). Таким образом, наиболее нестабильный эмоциональный фон и отсутствие мотиваций к выздоровлению наблюдались у пациентов с инсультом на фоне COVID-19: выраженность депрессивных расстройств у них была в 1,8 раза больше, чем у пациентов с COVID-19 ($p < 0,05$) и в 1,2 раза больше в сравнении с неинфицированными SARS-CoV-2 и с инсультом ($p > 0,05$). Кроме того, среди умерших тяжелые депрессивные расстройства встречались в 1,5 раза

чаще, чем у выживших. При этом в первые 3 мес. тяжесть расстройств у них была в 2 раза больше (табл. 4).

Анализ результатов показателей функциональной активности по шкале Бартел у пациентов с инсультом в первые 3 мес. после выписки из стационара показал, что пациенты с инсультом, перенесшие COVID-19, имели по шкале Бартел более низкий балл (в 1,3 раза ниже; $p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов без коронавирусной инфекции, а следовательно, худший функциональный исход и выраженную зависимость от посторонней помощи в быту. У выживших пациентов показатель функциональной активности по шкале Бартел в динамике не улучшался, в то время как в группе сравнения отмечена положительная динамика повседневной активности: на 6-м месяце Ме достигала 85 ± 8 баллов.

- **Таблица 4.** Динамика показателей тяжести и функционального исхода у пациентов с инсультом на постгоспитальном этапе в течение 12 месяцев после выписки, баллы
- **Table 4.** Dynamics of indicators of severity and functional outcome in patients with stroke at the post-hospital stage within 12 months after discharge, scores

Шкала	Период	Форма патологии ишемического инсульта	
		На фоне COVID-19 (n = 21)	Без COVID-19 (n = 20)
NIHSS, Ме	Поступление	10,5	10,5
	Выписка	9	7
	Через 3–6 мес.	9	5
Рэнкина, Ме	Выписка	4	4
	Через 3 мес.	4	3
	Через 6–12 мес.	4	3
Бартел, М $\pm$ SD	Выписка	55 ± 24	80 ± 14
	Через 3 мес.	65 ± 15	85 ± 8
	Через 6–12 мес.	65 ± 10	85 ± 6

Таким образом, пациенты с ИИ, развившимся на фоне коронавирусной инфекции, имели меньший реабилитационный потенциал и восстановительный прогноз: их функциональная активность была ниже, чем у пациентов с инсультом, не перенесших COVID-19.

В исследуемых нами группах частота летальных исходов у пациентов с высокой степенью коморбидности (63%) была в 2 раза выше, чем при средней (30%) и в 9 раз выше в сравнении с пациентами с низкой степенью (6,7%); $p < 0,001$. Высокая степень коморбидности была выявлена у 63% пациентов основной группы: у всех на постгоспитальном этапе зафиксированы летальные исходы, половина зафиксирована в первые 9 мес. ПКС, при этом в первые 3 мес. она была равна 18%, к концу 6-го месяца – 36%. Анализ Каплана – Майера показал, что наличие у таких пациентов ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенного инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий статистически значимо ($p < 0,05$) повышает риск смерти в ранние сроки (первые 3 мес.) постгоспитального периода.

Доказанным также является факт повышения прокоагулянтной активности крови при COVID-19 и ИИ. У пациентов всех групп при выписке из стационара был повышен уровень D-димера в периферической крови, наиболее высоким он был у пациентов с COVID-19. Его уровень у пациентов с ИИ на фоне COVID-19 превышал нормальный в 12 раз, у пациентов с COVID-19 – в 20 раз, у пациентов с инсультом – в 2,4 раза.

В группах пациентов с COVID-19 существенно увеличивалось содержание в крови цитокинов с провоспалительным действием. Так, уровень IL-6 при ИИ, развившемся на фоне COVID-19, был более чем в 50 раз выше нормального диапазона, в группе сравнения (пациенты с COVID-19) – в 77 раз; содержание IL-10 у пациентов этой группы превышало норму в 6 раз; IL-8 – в 1,3 раза, а у пациентов с COVID-19 – в 8 раз; TNF- α – в 2 и 5 раз соответственно. В группе пациентов с ИИ уровень исследуемых цитокинов был в пределах нормы (табл. 5).

Таким образом, у пациентов с ИИ, развившимся на фоне COVID-19, на момент выписки из стационара сохранялись расстройства в системе гемостаза и выраженный дисбаланс содержания цитокинов с провоспалительным действием. Это является основой формирова-

ния у них постинфекционных нарушений на раннем постгоспитальном этапе – уже в первые 3 мес. Прогрессирующее нарастание таких расстройств в совокупности с предрасполагающими факторами (высокая коморбидность с формами патологии системы кровообращения, низкая функциональная активность) приводит к фатальным тромботическим и тромбоэмболическим осложнениям в виде острого коронарного синдрома, повторного обширного ИИ и ТЭЛА.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших ИИ на фоне COVID-19, первые 3 мес. постгоспитального периода являются критическими в отношении развития фатальных тромботических и тромбоэмболических осложнений. Наличие в анамнезе у пациентов с инсультом артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, ангиопатий при сахарном диабете, ИБС, постинфарктного кардиосклероза является существенным фактором риска как инициации инсульта на фоне COVID-19, так и тяжелого течения инфекции с развитием тромбоэмболических осложнений (ОИМ, ТЭЛА, инсульта) как на госпитальном, так и на постгоспитальном этапе. Согласно результатам многочисленных исследований [2, 11–13], к ключевым патогенетическим механизмам развития полиорганных осложнений при коронавирусной инфекции относят нарушения системы гемостаза с увеличением свертывающей способности крови. При сочетании COVID-19 и инсульта риск указанных осложнений у пациента значительно повышается как в остром, так и восстановительном периоде, что подтверждает наши наблюдения.

По данным профильных стационаров по лечению COVID-19, частота острого инсульта, развивающегося на фоне коронавирусной инфекции, составляет 8–12%, более 1/3 которых заканчиваются фатально [2, 3, 10]. Согласно статистическим данным, смертность при сочетании этих двух форм патологии в 3 раза выше, чем у пациентов только с инсультом до пандемии [5, 14, 15], что соответствует данным наших наблюдений.

При проведении реабилитационных программ у пациентов с постинсультными парезами, развившимися

● **Таблица 5.** Содержание D-димера и цитокинов с провоспалительным эффектом в периферической крови у пациентов исследуемых групп при выписке, Ме (P_{25} – P_{75})

● **Table 5.** The content of D-dimer and cytokines with a pro-inflammatory effect in peripheral blood in patients of the studied groups at discharge, Me (P_{25} – P_{75})

Показатель (референтные значения)	Основная группа – с ИИ на фоне COVID-19 (n = 20)	Группа сравнения – с COVID-19 без ИИ (n = 40)	Группа пациентов с ИИ без COVID-19 (n = 20)	Значимость различий между группами (p)
D-димер, мг ФЭЕ/л (0,00–0,55)	6,9 (5,7–7,4)	10,1 (9,7–11,1)	1,2 (1,0–2,1)	< 0,05
Фактор некроза опухоли α , пг/мл (0,0–8,2)	18,5 (16,5–20)	47,5 (32–55)	3,3 (2,8–4,2)	> 0,05
Интерлейкин 10, пг/мл (< 9,1)	51 (42–65)	483 (355–515)	5,4 (4,3–6,6)	> 0,05
Интерлейкин 6, пг/мл (< 7)	371 (298–462)	544 (442–590)	1,6 (0,9–2,2)	< 0,05
Интерлейкин 8, пг/мл (< 62)	86,8 (80–99)	502 (415–556)	4 (3,9–6,2)	> 0,05

Примечание. ИИ – ишемический инсульт.

на фоне или после коронавирусной инфекции, отмечается более медленная динамика восстановления двигательной функции по сравнению с пациентами, неинфицированными SARS-CoV-2 [5, 6, 9]. По литературным данным [12, 13, 16], у 45–50% пациентов с COVID-19 выявляется мультиморбидность, частота которой увеличивается до 75% случаев при его тяжелых формах. Доказанной является значимая роль заболеваний системы кровообращения как одного из основных факторов риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции с развитием летальных исходов как на госпитальном, так и на постгоспитальном этапе [12–14]. В нашем исследовании у всех пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и коморбидностью с заболеваниями системы кровообращения на постгоспитальном этапе зафиксирована высокая смертность. При этом инсульт при коронавирусной инфекции является не только самостоятельным фактором неблагоприятного исхода, но и триггером процесса декомпенсации сопутствующих форм патологии системы кровообращения.

Также доказанным является факт повышения прокоагулянтной активности крови при COVID-19, в котором принимают участие множество факторов. Наиболее значимыми из них являются гиперпродукция провоспалительных цитокинов, повышение содержания фактора фон Виллебранда и уровня D-димера [17]. В ходе проведенного нами клинико-лабораторного мониторинга у пациентов с COVID-19 выявлено повышение показателей прокоагулянтной активности крови (D-димера, фактора фон Виллебранда) и гиперпродукция цитокинов с провоспалительным действием (IL-6, IL-10, TNF- α) на момент выписки из специализированного по ковиду стационара. Это свидетельствует о сохраняющихся расстройствах в системах гемостаза и провоспалительных цитокинов. Прогрессирование указанных расстройств является базой формирования тромботических и тромбоэмболических осложнений в виде острого коронарного синдрома, повторного обширного ИИ, ТЭЛА. Показано, что степень повышения концентрации D-димера в крови является маркером общего состояния пациентов, перенесших COVID-19. Согласно результатам исследований С. Huang et al., выявлена зависимость между концентрацией D-димера у пациентов с COVID-19 при поступлении и тяжестью состояния, а также с необходимостью лечения в условиях отделения интенсивной терапии [18]. В работе N. Tang et al. приведены статистические данные, указывающие на то, что изменение концентрации D-димера в крови служит предиктором летального исхода у пациентов с COVID-19 [19]. Отмечено также, что ПКС в восстановительном периоде ИИ, развившегося на фоне коронавирусной инфекции, протекает в более тяжелых формах [6, 7, 20]. При этом отмечается закономерное потенцирование декомпенсации функции органов, тканей и их систем при сопутствующих формах патологии с развитием острых расстройств кровообращения, в том числе в мозге и сердце. Подобные проявления ПКС обусловлены сочетанным действием патогенных факторов повреждения мозга в результате как

его ишемии, так и развития SARS-CoV-2 [7, 8]. Согласно литературным данным [7, 8, 21], различные клинические проявления ПКС наблюдаются преимущественно в период от 3 мес. до 1 года после дебюта инфекции. Так, в нашем исследовании ранними проявлениями ПКС в первые 3 мес. были тромботические и тромбоэмболические осложнения.

Роль патогенных изменений в системах гемостаза и иммунобиологического надзора организма в патогенезе COVID-19 подтверждена результатами исследований других авторов [22, 23]. Выраженность изменений лабораторных показателей на момент выписки преобладает у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. Важно, что пациенты с наличием более 2–3 заболеваний системы кровообращения (системным атеросклерозом, длительной артериальной гипертензией, декомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа, ИБС), развившихся до эпизодов инсульта и COVID-19, уже имеют признаки тяжелых форм эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза с доминированием протромботического потенциала при формировании хронического синдрома диссеминированного внутрисудистого свертывания крови [12, 13]. Следовательно, эти пациенты имеют существенные предпосылки как развития церебральных расстройств с низким реабилитационным потенциалом, так и тяжелого течения коронавирусной инфекции с развитием тяжелых форм ПКС.

В целом выявление закономерностей и особенностей течения, а также проявлений раннего и позднего этапов восстановительного периода у пациентов после ИИ, развившегося на фоне COVID-19, является актуальным направлением исследований, результаты которых послужат основой разработки эффективных алгоритмов снижения у них риска неблагоприятных исходов на постгоспитальном этапе.

У пациентов, перенесших ИИ на фоне COVID-19, закономерно развиваются ранние выраженные проявления ПКС. Таких пациентов в первые 3 мес. постгоспитального периода следует относить к группе повышенного риска развития тромбоэмболических осложнений и летального исхода. Уже в этот период у них регистрируются фатальные проявления тромбофилии и тромбоэмболии: ОИМ, повторные обширные ИИ, ТЭЛА. Следовательно, пациенты с сочетанием острого инсульта и COVID-19 требуют особого внимания врачей амбулаторного звена в первые 3 мес. после выписки из стационара.

Высокая коморбидность ИИ с формами патологии системы кровообращения является значимым фактором риска раннего (уже в первые 3–6 мес.) развития неблагоприятных исходов на постгоспитальном этапе, особенно у пациентов с ИИ, развившемся на фоне COVID-19. Частота летальных исходов при наличии высокой степени коморбидности в указанные сроки в 2 раза выше, чем при средней и в 9 раз выше, чем при низкой степени. При этом наличие у пациентов ИБС, перенесенного ранее инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий повышают риск летальных исходов именно в ранние сроки (первые 3 мес.) постгоспитального периода. Риск

смерти пациентов с ИИ на фоне COVID-19 в первые 12 мес. после выписки из специализированного стационара в 9 раз выше, чем у неинфицированных пациентов с инсультом, а также пациентов, перенесших COVID-19 без инсульта.

Для пациентов с инсультом на фоне COVID-19 характерен более низкий реабилитационный потенциал и функциональный исход, а также обусловленная этим длительная неспособность к самообслуживанию и более выраженные расстройства эмоционального фона (состояние депрессии). Именно у таких пациентов наблюдается наиболее высокая частота летальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с ИИ, развившимся на фоне COVID-19, требуют разработки специализированных алгоритмов восстановительного лечения как в остром периоде инсульта, так и на постгоспитальном этапе, особенно в первые 6 мес. Такой алгоритм должен включать методы коррекции психоэмоционального состояния пациентов и повышения у них мотивации к выздоровлению.



Поступила / Received 03.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.11.2022

Принята в печать / Accepted 25.11.2022

Список литературы / References

- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- 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(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E., Sánchez-Larsen Á., Layos-Romero A., García-García J. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060–e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>.
- Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(5):318–322. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>.
- Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70(9):311–322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>.
- Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>.
- Camargo-Martínez W., Lozada-Martínez I., Escobar-Collazos A., Navarro-Coronado A., Moscote-Salazar L., Pacheco-Hernández A. et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci*. 2021;88:219–225. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.001>.
- Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744423.2021.1924397>.
- Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L., Engl M., Romanello R., Nardone R. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117721. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117721>.
- Sagris D., Papanikolaou A., Kvernland A., Korompoki E., Frontera J.A., Troxel A.B. et al. COVID-19 and ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3826–3836. <https://doi.org/10.1111/ene.15008>.
- Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L. et al. Risk Factors for Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Stroke Patients. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0167189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167189>.
- Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G., Ferreira L.V.L., Junqueira de Andrade L.Z., Oei S.S.M.L. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4–11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>.
- Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A. et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
- Парфенов В.А., Кулеш А.А. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-4-11>.
- Parfenov V.A., Kulesh A.A. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-4-11>.
- Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A., Underhill P., Lip G.Y.H. Higher Mortality of Ischaemic Stroke Patients Hospitalized with COVID-19 Compared to Historical Controls. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(3):326–331. <https://doi.org/10.1159/000514137>.
- Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>.
- Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529–2543. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Akhtar N., Abid F., Singh R., Kamran S., Imam Y., Al-Jerdi S. et al. Ischemic stroke in patients that recover from COVID-19: Comparisons to historical stroke prior to COVID-19 or stroke in patients with active COVID-19 infection. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0270413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270413>.
- Asirvatham T., Abubacker M., Isaac Chandran P., Boppana A., Salim Al Abdulla S., Mohammed Saad R. Post-COVID-19 Stroke Rehabilitation in Qatar: A Retrospective, Observational Pilot Study. *Qatar Med J*. 2022;2022(1):10. <https://doi.org/10.5339/qmj.2022.10>.
- Luo X.H., Zhu Y., Mao J., Du R.C. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand J Immunol*. 2021;93(3):e12989. <https://doi.org/10.1111/sji.12989>.
- Quirch M., Lee J., Rehman S. Hazards of the Cytokine Storm and Cytokine-Targeted Therapy in Patients With COVID-19: Review. *J Med Internet Res*. 2020;22(8):e20193. <https://doi.org/10.2196/20193>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кабаева Е.Н., Ершов А.В.

Концепция и дизайн исследования – Кабаева Е.Н., Ершов А.В.

Написание текста – Кабаева Е.Н.

Сбор и обработка материала – Кабаева Е.Н., Ершов А.В.

Обзор литературы – Поздняков А.А., Реджепов Д.Т.

Перевод на английский язык – Реджепов Д.Т.

Анализ материала – Кабаева Е.Н., Литвицкий П.Ф.

Статистическая обработка – Поздняков А.А.

Редактирование – Литвицкий П.Ф.

Утверждение окончательного варианта статьи – Кабаева Е.Н.

Contribution of authors:*Concept of the article* – Ekaterina N. Kabaeva, Anton V. Ershov*Study concept and design* – Ekaterina N. Kabaeva, Anton V. Ershov*Text development* – Ekaterina N. Kabaeva*Collection and processing of material* – Ekaterina N. Kabaeva, Anton V. Ershov*Literature review* – Dovlet T. Rejepov, Artem A. Pozdnyakov*Translation into English* – Dovlet T. Rejepov*Material analysis* – Ekaterina N. Kabaeva, Peter F. Litvitskiy*Statistical processing* – Artem A. Pozdnyakov*Editing* – Peter F. Litvitskiy*Approval of the final version of the article* – Ekaterina N. Kabaeva**Информация об авторах:****Кабаева Екатерина Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии имени проф. Ю.С. Мартынова, Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-7941-2010>; katkab@list.ru**Ершов Антон Валерьевич**, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии; Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>; salavatprof@mail.ru**Литвицкий Петр Францевич**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>; litvicki@mma.ru**Реджепов Довлет Таганович**, ассистент Института биохимической технологии и нанотехнологии, Российский университет дружбы народов; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3203-6676>; redjepov_dt@pfur.ru**Поздняков Артем Александрович**, старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0032-9917>; artem.a.pozdniakov@gmail.com**Information about the authors:****Ekaterina N. Kabaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery named after Prof. Yu.S. Martynov, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7941-2010>; katkab@list.ru**Anton V. Ershov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, Institute of Biodesign and Complex Systems Modeling, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher, Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; 2, Bldg. 25, Petrovka St., Moscow, 107031, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>; salavatprof@mail.ru**Peter F. Litvitskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Head of the Department of Pathophysiology, Institute of Biodesign and Complex Systems Modeling, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>; litvicki@mma.ru**Dovlet T. Rejepov**, Assistant of the Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3203-6676>; redjepov_dt@pfur.ru**Artem A. Pozdnyakov**, Senior Lecturer, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0032-9917>; artem.a.pozdniakov@gmail.com

Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой

В.А. Головачева , <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronicka@gmail.com

Г.Р. Табеева, <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>, grtabeeva@gmail.com

Т.Г. Фатеева, <https://orcid.org/0000-0001-5502-9757>, fateeva_tatyana@inbox.ru

Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

Резюме

Скелетно-мышечная боль (СМБ) в спине – одна из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью. СМБ несет значимое социальное-экономическое бремя, т. к. приводит к снижению трудоспособности взрослого населения. Важно учитывать, что хронизация СМБ в спине происходит под воздействием «желтых флажков» – факторов, способствующих центральной сенситизации боли (патофизиологически) и хронификации боли (клинически). Самый распространенный фактор хронизации боли – тревога, которая лежит в основе развития катастрофизации боли, неадаптивного избегающего («болевого») поведения, а также тревожных расстройств. Симптомы тревоги могут выражаться не только в эмоциональной сфере, но и в соматической, когнитивной и поведенческой. Своевременное выявление и коррекция тревоги у пациентов с хронической СМБ повышает эффективность лечения болевого синдрома. Для лечения хронической СМБ необходим мультидисциплинарный подход, включающий кинезиотерапию, когнитивно-поведенческую терапию и оптимальную фармакотерапию. К препаратам с доказанной эффективностью относятся нестероидные противовоспалительные средства, например декскетопрофен, который может быть назначен для лечения хронической СМБ коротким курсом и в средней терапевтической дозе. Обсуждаются эффективность и безопасность декскетопрофена в лечении болевых синдромов, данные клинических исследований и систематического обзора. Представлен собственный опыт ведения пациента с хронической неспецифической СМБ в спине и тревогой. Показаны «желтые флажки», которые привели к хронизации СМБ у данного пациента. Продемонстрирована эффективная мультидисциплинарная тактика лечения пациента с хронической СМБ и тревожным расстройством.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в нижней части спины, боль в спине, люмбагия, люмбоишалгия, тревожное расстройство, лечение, НПВС, декскетопрофен

Для цитирования: Головачева В.А., Табеева Г.Р., Фатеева Т.Г. Ведение пациентов со скелетно-мышечной болью в спине и коморбидной тревогой. *Медицинский совет*. 2022;16(23):60–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-60-66>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with musculoskeletal back pain and comorbid anxiety

Veronika A. Golovacheva , <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronicka@gmail.com

Gyuzyal R. Tabeeva, <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>, grtabeeva@gmail.com

Tatyana G. Fateeva, <https://orcid.org/0000-0001-5502-9757>, fateeva_tatyana@inbox.ru

Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Musculoskeletal back pain (MSBP) is one of the most common reasons for seeking medical care. A socioeconomic burden of MSBP is significant, as it leads to reduced working capacity of the adult population. It is important to consider that the MSBP chronicity develops under the impact of “yellow flags”, i. e. factors that contribute to the central pain sensitization (pathophysiologically) and pain chronicification (clinically). The most common factor of pain chronicity is anxiety that underlies the development of pain catastrophization, maladaptive escape (“pain”) behaviour, and anxiety disorders. Anxiety symptoms can be expressed not only in the emotional, but also in the somatic, cognitive and behavioural sphere. Timely detection and management of anxiety in patients with chronic MSBP improves the effectiveness of pain syndrome treatment. The chronic MSBP treatment requires a multidisciplinary approach, which comprises kinesiotherapy, cognitive behavioural therapy, and optimal pharmacotherapy. Evidence-based drugs include non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as dexketoprofen, which can be prescribed for the treatment of chronic MSBP with a short course and at an average therapeutic dose. The efficacy and safety of dexketoprofen in the treatment of pain syndromes, data from clinical studies and a systematic review are discussed. The authors present their own experience in managing a patient with chronic nonspecific MSBP and anxiety. The “yellow flags” that led to the MSBP chronicity in the patient are provided. The effective multidisciplinary approach to the treatment of a patient with chronic MSBP and anxiety disorder is demonstrated.

Keywords: chronic nonspecific pain in the lower back, back pain, lumbalgia, lumbosialgia, anxiety disorder, treatment, NSAIDs, dexketoprofen

ВВЕДЕНИЕ

Скелетно-мышечная боль (СМБ) в спине, неспецифическая боль в спине (НБС), относится к одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью [1]. Пациенты со СМБ наблюдаются у терапевтов, ревматологов, неврологов, ортопедов. Около 1,71 млрд людей по всему миру страдают СМБ. Социально-экономическое бремя СМБ связано с прямыми и косвенными экономическими потерями. СМБ приводит к снижению повседневной активности, к кратковременной или устойчивой потере работоспособности [2, 3]. СМБ чаще локализуется в нижней части спины и шеи, она наблюдается при остеоартрозе и ревматологической патологии околоуставных мягких тканей – тендинитах, бурситах, теноосиновитах разной локализации [4–6]. В неврологической и терапевтической практике СМБ в спине – самая частая причина нетрудоспособности среди взрослого населения [7]. Течение СМБ отягощают коморбидные расстройства, среди которых наиболее часто выявляются тревожное расстройство, депрессия, нарушения сна. Перечисленные коморбидные расстройства относят к т. н. «желтым флажкам» – факторам, способствующим хронизации боли и поддержанию хронического течения болевого синдрома [8]. Для эффективного лечения пациентов с хронической СМБ и коморбидными расстройствами необходим междисциплинарный подход, который подразумевает использование оптимальной фармакотерапии, кинезиотерапии и психотерапии [7, 9].

В неврологической практике один из самых распространенных клинических портретов пациентов – это пациент с хронической неспецифической болью в нижней части спины (БНЧС) и тревогой. Среди пациентов с хронической неспецифической БНЧС симптомы тревоги и тревожные расстройства встречаются в более половине всех случаев [10]. Наличие тревоги, с одной стороны, связано с развитием и поддержанием катастрофизации боли, а с другой стороны – с формированием болевого (избегающего, неадаптивного) поведения. В связи с этим своевременное выявление тревоги и тревожных расстройств лежит в основе эффективного ведения пациентов с хронической неспецифической БНЧС.

ТРЕВОГА И ХРОНИЧЕСКАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ БОЛЬ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Тревога – это отрицательно окрашенная эмоция, которая выражает ощущение беспокойства и неопределенности, ожидание негативных событий, смутное предчувствие неблагоприятного развития событий [10]. Кроме тревоги, у многих пациентов с хронической неспецифи-

ческой БНЧС часто наблюдаются страхи, которые в отличие от тревоги предметны и связаны с боязнью каких-то явлений. Самый распространенный страх среди пациентов с хронической неспецифической БНЧС – это страх движений (кинезиофобия), страх инвалидизации.

По результатам исследования пациентов с хронической неспецифической БНЧС с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии симптомы тревоги выявлены в 55% случаев [10]. Среди пациентов с хронической неспецифической БНЧС тревожное расстройство (текущее или в анамнезе) определяется в 95% случаев [11].

Связь тревоги, тревожных расстройств и боли в спине неоднозначна. Если у тревожно-мнительной личности развивается боль в спине и присутствуют «желтые флажки» (нарушения сна, проблемы в личной жизни или на работе, неправильные представления о неблагоприятности прогноза, малоподвижный образ жизни), то может произойти не только хронизация боли, но и развитие тревожного расстройства. В других случаях тревожное расстройство может существовать у пациента до эпизода боли в спине, а после дебюта болевого синдрома тревожное расстройство может выступать в виде «желтого флажка» и способствовать хронизации неспецифической БНЧС [11].

У пациентов с БНЧС тревожность способствует формированию катастрофизации боли, повышенной телесной бдительности, а также кинезиофобии [11, 12]. Три перечисленных феномена – ключевые когнитивные компоненты в поддержании хронического течения боли и сниженного качества жизни. Катастрофизация боли – это сосредоточение пациента на худших вариантах развития событий, связанных с болевым синдромом. Катастрофизация боли ассоциирована с нетрудоспособностью пациента. Ятрогенные факторы могут способствовать возникновению катастрофизации боли. Например, у многих пациентов выявленные по МРТ позвоночника бессимптомные межпозвонковые грыжи ошибочно расцениваются как причины БНЧС. Повышенная телесная бдительность при боли – усиленное внимание к ощущению боли и низкая способность пациента отвлекаться от болевых ощущений. Под термином «кинезиофобия» подразумевают чрезмерный иррациональный и изматывающий страх движений и физической активности, связанный с ощущением возможной травматизации и ухудшения состояния. Катастрофизация боли, повышенная телесная бдительность, кинезиофобия способствуют формированию избегающего «болевого» поведения. Данное поведение заключается в снижении повседневной физической активности, в отказе от занятий лечебной гимнастикой, плавания и пеших прогулок, в приверженности к пассивным и неэффективным методам лечения –

массажу, физиотерапии, ношению фиксирующих поясов, ежедневному приему обезболивающих препаратов. Перечисленные факторы усиливают БНЧС за счет того, что усугубляют дисфункцию суставов, способствуют детренированности мышц и их перенапряжению во время длительного поддержания одних и тех же поз, например, при работе за компьютером, просмотре фильмов с мобильных устройств. Для пациентов с хронической неспецифической БНЧС и симптомами тревоги характерно развитие и поддержание «порочного круга» (рис.). При ведении данной категории пациентов необходимо воздействие на все звенья представленного «порочного круга», что возможно только при междисциплинарном подходе к лечению.

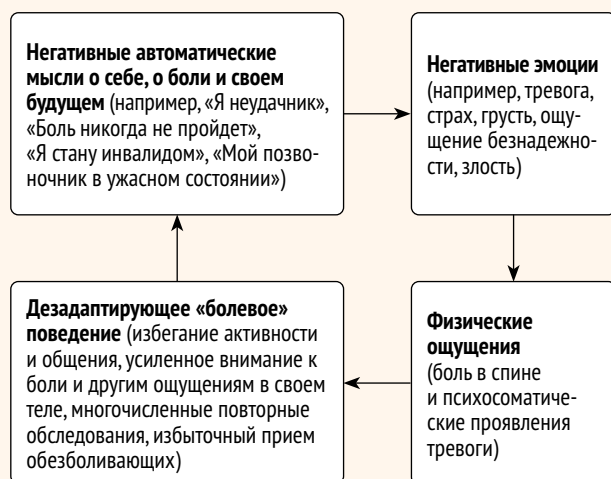
ДИАГНОСТИКА ТРЕВОГИ, ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Тревожные расстройства диагностируются на основании данных анамнеза, диагностических критериев Международной классификации болезней и исключении вторичных (органических) причин тревоги [13, 14]. Наиболее часто у пациентов с хронической неспецифической БНЧС выявляются паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство и различные фобии [15].

В беседе с пациентом с хронической неспецифической БНЧС невролог или терапевт могут выявить соматические, эмоциональные, когнитивные и поведенческие симптомы тревожных расстройств в клинической картине заболевания, а затем и предложить консультацию психиатра, психотерапевта или клинического психолога. К соматическим симптомам тревожных расстройств относятся ощущения сердцебиения, несистемное головокружение, эпизоды повышения артериального давления, ощущение «нехватки воздуха», повышенная утомляемость и другие вегетативные проявления. Эмоциональные проявления трево-

● **Рисунок.** «Порочный круг» хронической боли у пациента с хронической неспецифической болью в нижней части спины и тревогой

● **Figure.** "Vicious cycle" of chronic pain in a patient with chronic nonspecific low back pain and anxiety



жных расстройств – тревожность, раздражительность, плаксивость, эмоциональная лабильность. Когнитивные симптомы тревожных расстройств представляют собой негативные мысли и убеждения пациентов о себе и о своем состоянии [14, 15]. Поведенческие симптомы тревожных расстройств у пациентов с хронической неспецифической БНЧС – повторные обследования, избегание физической активности [16]. Для объективизации симптомов тревоги используются специальные методики (шкалы и опросники). В медицинской практике для оценки тревоги чаще всего используются следующие методики: госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала тревоги Бека, шкала личностной и ситуативной тревожности Спилбергера – Ханина, шкала тревоги Гамильтона [14]. С помощью шкалы катастрофизации боли можно выявить наличие и определить выраженность катастрофизации боли у пациентов с хронической неспецифической БНЧС [17]. Перечисленные методики могут использовать врачи любой специальности, а также психологи. Данные методики помогают определить эмоциональное состояние пациента до начала лечения, а также оценить динамику на фоне лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ И КОМОРБИДНОЙ ТРЕВОГОЙ

Для лечения хронической неспецифической БНЧС применяется мультидисциплинарное лечение, включающее оптимальную фармакотерапию и нелекарственные методы лечения [7, 9]. Среди лекарственных методов лечения хронической неспецифической БНЧС доказана эффективность нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Возможно назначение миорелаксантов, витаминов группы В, хондропротекторов. К достоверно эффективным нелекарственным методам лечения хронической неспецифической БНЧС относятся кинезиотерапия и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Назначение КПТ пациентам с хронической неспецифической БНЧС и коморбидным тревожным расстройством практически значимо, т. к. данный метод позволяет эффективно справиться с болью и проявлениями тревоги. При наличии коморбидного тревожного расстройства пациентам может быть назначена терапия антидепрессантами [14, 15].

НПВС – препараты выбора в лечении острой, подострой и хронической неспецифической люмбагии по данным обзора 15 зарубежных руководств по лечению боли в нижней части спины [9], а также в соответствии с российскими рекомендациями по ведению пациентов с болью в спине [7, 18]. Терапия НПВС приводит к облегчению боли и повышает функциональную активность пациентов. Благодаря терапии НПВС может повышаться приверженность пациентов к повседневной активности, физическим нагрузкам и кинезиотерапии.

НПВС рекомендуется назначать в минимальной терапевтической дозе и на короткий срок, чтобы снизить риски развития возможных побочных эффектов [7, 9]. Не следует назначать пациентам более одного НПВС.

Продолжительность приема НПВС не должна составлять более 10–14 дней. Большинство исследователей считают, что различные НПВС сходны по силе действия, но отличаются по спектру побочных эффектов. Среди возможных побочных эффектов вследствие приема НПВС – желудочно-кишечные (желудочная и кишечная диспепсия, эрозивный гастрит, энтеропатия, язвы, кровотечения, перфорации), сердечно-сосудистые осложнения (артериальная гипертензия, дистрофия миокарда, недостаточность кровообращения, острая коронарная недостаточность), токсическое влияние на печень и др. [19]. Выбор конкретного НПВС для каждого пациента проводится индивидуально, с учетом сочетанных заболеваний, фармакологических сочетаний с другими препаратами, рисками развития побочных эффектов, возраста пациента и предшествующего опыта применения НПВС.

Декскетопрофен – это НПВС, неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ), правовращающий (S(+)) изомер кетопрофена. Для создания высокой терапевтической эффективности и повышения безопасности из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+)) изомер, синтезирована водорастворимая триметамоловая соль декскетопрофена и созданы оригинальные препараты Дексалгин и Дексалгин 25. Для лечения БНЧС применяется ступенчатая схема назначения препарата: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения [20].

R.A. Moore и J. Barden опубликовали систематический обзор эффективности и безопасности декскетопрофена в лечении острых и хронических болевых синдромов [21]. Систематический обзор включил 35 рандомизированных контролируемых исследований и 6 380 пациентов с различными острыми и хроническими болевыми синдромами, включая острую и хроническую БНЧС (табл.).

Из 6 380 пациентов, включенных в систематический обзор, 3 381 пациент получали декскетопрофен, а остальные пациенты – плацебо, кетопрофен, диклофенак, трамадол или комбинацию парацетамола и опиоида. В зависимости от заболевания пациенты получали декскетопрофен в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки. Были сделаны выводы, что декскетопрофен не уступает по своей эффективности другим НПВС и комбинированным опиоид- или парацетамол-содержащим препаратам. Важно отметить, что у пациентов, получавших декскетопрофен, не было серьезных нежелательных явлений.

K.D. Rainsford провел сравнительное исследование эффективности и безопасности декскетопрофена и диклофенака. В исследование было включено 185 пациентов с хронической БНЧС. Декскетопрофен продемонстрировал значимое превосходство в отношении обезболивающего эффекта и снижения степени инвалидизации по шкале Освестри с первой недели терапии и до конца наблюдения [22]. На фоне терапии декскетопрофеном пациенты скорее восстанавливали привычную физическую активность, быстрее могли вернуться к работе.

Э. Соловьева с соавт. провели исследование по эффективности и безопасности назначения ступенчатой терапии декскетопрофеном и ступенчатой терапии декскетопрофеном, нимесулидом. Авторы изучали эффективность и безопасность лечения обострений боли в спине по схеме, включавшей декскетопрофен (в форме препаратов Дексалгин и Дексалгин 25) и нимесулид (в форме препарата Нимесил) [20]. Исследование включало 60 пациентов со средним возрастом $45,82 \pm 13,7$ года. Среди пациентов 65% страдали неспецифической скелетно-мышечной болью, 35% – дискогенной радикулопатией. Все пациенты были рандомизированы в 2 терапевтические группы. В первой группе пациенты получали декскетопрофен в течение 5 дней по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение

● **Таблица.** Данные систематического обзора эффективности и безопасности декскетопрофена

● **Table.** Data from the systematic review on the efficacy and safety of dexketoprofen

Болевой синдром	Количество исследований	Общее количество пациентов	Количество пациентов, получавших декскетопрофен	Количество исследований, в которых декскетопрофен значительно лучше плацебо	Количество исследований, в которых декскетопрофен эквивалентен или превосходит другие препараты по обезболивающему эффекту
Зубная боль	7	994	618	4 из 4	3 из 4
Послеоперационная боль	13	2185	1022	7 из 7	11 из 11
Почечная колика	3	838	526		3 из 3
Гинекологическая боль	2	350	200	1 из 1	2 из 2
Перелом ноги	1	122	65		1 из 1
Растяжение связок в области лодыжки	1	209	106		1 из 1
Онкологическая боль	1	115	57		1 из 1
БНЧС	5	1267	635		5 из 5
Остеоартрит, ревматоидный артрит	2	300	152		2 из 2
Общее количество	35	6380	3381	12 из 12	29 из 30

1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения. Во второй группе пациенты получали такую же схему лечения декскетопрофеном в течение 5 дней, а с 6-го по 19-й день лечения им назначали нимесулид (Нимесил) в дозе по 100 мг 2 раза в день перорально умеренно селективным ингибитором ЦОГ-2. Авторы сообщили об эффективности и безопасности лечения во всех двух группах. Было отмечено, что добавление нимесулида с 6-го дня повышает эффективность лечения при затянувшемся обострении боли в спине. В данной ситуации назначение нимесулида – умеренно селективного ингибитора ЦОГ-2 – преследует цель уменьшить вероятность нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим собственный опыт ведения пациента с хронической неспецифической БНЧС и коморбидным тревожным расстройством.

Пациент Н., 25 лет, обратился в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на ежедневные БНЧС, беспокойство и раздражительность, эпизоды ощущения сердцебиения и сильной тревоги. По образованию – математик-программист, работает, успешно строит свою профессиональную карьеру. Ведет малоподвижный образ жизни, от 5 до 10 ч в день пребывает за компьютером, ответственно подходит к выполнению всех рабочих задач. Со школьных лет пациент тревожно-мнительный. Мама пациента всегда настороженно относится к возникновению любых симптомов в теле (боль в эпигастральной области, учащенное сердцебиение, онемение в ноге и т. п.), часто обращается к врачам, по собственной инициативе регулярно проводит диспансеризацию для себя и сына.

С 16 лет пациент отмечал появление редких (1–2 раза в год) эпизодов БНЧС, которые были связаны с неловкими движениями или поднятием тяжестей, продолжались в течение 3–5 дней, разрешались самостоятельно или на фоне приема НПВС. В течение жизни было несколько эпизодов панических атак.

Последний эпизод БНЧС возник 14 мес. назад, после занятия на тренажерах в фитнес-центре. БНЧС стала ежедневной. По характеру боль ноющая или тупая, с иррадиацией до колена, интенсивностью от 4 до 7 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), ослабевает в покое, усиливается при физических нагрузках. Пациент отмечает, что накануне возникновения БНЧС, в течение 2 мес., находился в состоянии тревоги из-за важного предстоящего события – испытательного срока на работе. Из-за боли пациент старался меньше двигаться, реже встречаться с друзьями. Находился за компьютером по несколько часов в день. Принимал различные обезболивающие препараты (НПВС, безрецептурные комбинированные анальгетики), обращался за медицинской помощью. Консультирован несколькими неврологами и ревматологами. Было проведено МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, патологии не выявля-

но. По данным анамнеза заболевания и результатам анализа крови на маркеры ревматологической патологии исключены ревматологические причины БНЧС. Пациенту назначались курсы НПВС, миорелаксантов, витаминов группы В, хондропротекторов. Дважды проходил курс занятий по лечебной гимнастике. За все 14 мес. пациент не отмечал эффекта от проводимого лечения. На фоне продолжающейся боли, многочисленных обследований, тревожных ожиданий результатов данных обследований, негативного опыта преодоления боли, страха стать инвалидом, потерять работу у пациента появились панические атаки с частотой 3–4 раза в месяц. При детальном расспросе пациента выяснилось, что терапия тревожного синдрома не осуществлялась, а кинезиотерапия проводилась некорректно: не обсуждались индивидуальная активность пациента в течение дня, положение тела при сидении и ходьбе, применялись упражнения на коррекцию «плоской спины», а у пациента был поясничный гиперлордоз, не осуществлялся контроль за правильностью выполнения упражнений пациентом.

На момент обращения в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова в соматическом статусе пациента патологии не обнаружено. В неврологическом статусе не выявлено очаговой неврологической симптоматики. При нейроортопедическом обследовании обнаружены гиперлордоз, небольшое усиление боли при наклоне влево. Напряжение и болезненность при пальпации длинных мышц спины на поясничном уровне. Пальпация проекции фасеточных суставов не провоцирует боль. Отсутствует феномен централизации при повторном сгибании, боль не усиливается при перкуссии позвоночных структур. Симптомы натяжения нервных корешков (Ласега, Вассермана) отрицательные. Отмечается болезненность при глубокой пальпации в проекции крестцово-подвздошного сочленения слева, с воспроизведением типичного паттерна боли, симптомы блока крестцово-подвздошного сочленения, болезненность в тестах на сжатие и растяжение таза. Проба Патрика на движение в тазобедренном суставе отрицательная, перкуссия тазобедренного сустава безболезненная. По результатам Госпитальной шкалы тревоги и депрессии можно говорить о том, что депрессии нет (3 балла по субшкале депрессии), есть клинически выраженная тревога (16 баллов по субшкале тревоги). Пациент консультирован психиатром, поставлен диагноз «Паническое расстройство без агорафобии», рекомендована терапия антидепрессантом и психотерапия. От приема антидепрессантов пациент отказался.

На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных осмотра и дополнительных исследований пациенту поставлен неврологический диагноз «Хроническая неспецифическая БНЧС. Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения слева. Миофасциальный синдром на поясничном уровне. Тревожное расстройство». На основании российских и зарубежных рекомендаций [7, 9] составлена программа лечения: 1) кинезиотерапия, включающая лечебную гимнастику, тренинг правильных поз, постизометрическую релаксацию; 2) КПТ, направленная на формирование

правильных представлений пациента о боли, снижение уровня тревоги, замену избегающего «болевого» поведения на дозированную активность в течение дня; 3) фармакотерапия по схеме: декскетопрофен (Дексалгин) по 2 мл внутримышечно 3 раза в день в течение 1-го и 2-го дня лечения, декскетопрофен (Дексалгин 25) по 25 мг перорально по 3 раза в день с 3-го по 5-й день лечения.

Через 5 дней лечения пациент отметил снижение боли до 2 баллов по ВАШ, на фоне чего смог повысить активность в течение дня, заниматься кинезиотерапией и КПТ. Через 3 мес. лечения у пациента появились дни без БНЧС (за месяц 10 дней без боли), интенсивность боли не превышала 3 баллов по ЦРШ, боли были кратковременные, возникали только после длительных статических поз или длительных прогулок. Панических атак не возникало. Пациент продолжает ежедневные занятия по кинезиотерапии. Пациент рационально распределил время в течение рабочих дней и на выходных, что позволяет ему заниматься регулярной физической активностью, полноценно отдыхать и успешно работать.

Представленный пример демонстрирует, что если при хронической БНЧС отсутствуют признаки опасных заболеваний («красные флажки») [23, 24], неэффективно предшествующее лечение, то необходимо провести поиск «желтых флажков» [25, 26] и эффективно воздействовать на них [27]. Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с хронической неспецифической БНЧС и тре-

возным расстройством включает следующие методы: кинезиотерапию, КПТ, оптимальную фармакотерапию [28–32]. Выбор лекарственных препаратов при хронической неспецифической БНЧС зависит от сопутствующих заболеваний, наличия и выраженности симптомов тревоги и депрессии, предшествующего опыта и предпочтений самого пациента [33–40]. Мультидисциплинарный подход позволяет эффективно и относительно быстро облегчить боль, повысить повседневную активность и улучшить эмоциональное состояние пациентов.

Таким образом, более чем у половины пациентов с хронической неспецифической БНЧС выявляются симптомы тревоги или тревожное расстройство. Наличие тревоги сопряжено с катастрофизацией боли и кинезиофобией – факторами, поддерживающими хроническое течение БНЧС. В связи с этим лечение пациентов с хронической неспецифической БНЧС и коморбидной тревогой должно быть комплексным и включать кинезиотерапию, КПТ и оптимальную фармакотерапию. К лекарственным препаратам с доказанной эффективностью при хронической неспецифической БНЧС относятся НПВС. Для лечения данной категории пациентов может быть предложен декскетопрофен – НПВС с доказанной эффективностью и безопасностью в лечении болевых синдромов.

Поступила / Received 18.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2022
Принята в печать / Accepted 21.10.2022

Список литературы / References

1. Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium Medicum*. 2013;(9):95–10. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93969>. Karateev A.E. Diseases of the musculoskeletal system in the practice of 2102 doctors of different specialties: the structure of pathology and the opinion of specialists on the effectiveness of NSAIDs (preliminary data of the epidemiological study CORONA-2). *Consilium Medicum*. 2013;(9):95–10. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93969>.
2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;(9):54–58. Режим доступа: https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/268/ru_RU. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: medico-biologic and socio-economic aspects. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;(9):54–58. (In Russ.) Available at: https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/268/ru_RU.
3. Голубев В.Л. Боль – междисциплинарная проблема. *ПМЖ*. 2008;(3). Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoe_sindrom/Boly_meghdisciplinarnaya_problema/?ysclid=lajcy6tkpc167799358. Golubev V.L. Pain is an interdisciplinary problem. *RMJ*. 2008;(3). (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoe_sindrom/Boly_meghdisciplinarnaya_problema/?ysclid=lajcy6tkpc167799358.
4. Эрдеc Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение I. *Научно-практическая ревматология*. 2007;(2):14–18. Erdes S.F., Dubinina T.V., Galushko E.A. Frequency and character of low back pain in Moscow outpatients. Report I. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;(2):14–18. (In Russ.)
5. Litwic A., Edwards M., Dennison E., Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185–199. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldso38>.
6. Millar N.L., Murrell G.A., McInnes I.B. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5):769–779. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes409>.
7. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.Б., Головачева В.А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;(25):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
8. Nieminen L.K., Pyysalo L.M., Kankaanpää M.J. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021;6(1):e919. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000919>.
9. 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>.
10. Sagheer M.A., Khan M.F., Sharif S. Association between chronic low back pain, anxiety and depression in patients at a tertiary care centre. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(6):688–690. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23901665>.
11. Polatin P.B., Kinney R.K., Gatchel R.J., Lillo E., Mayer T.G. Psychiatric illness and chronic low-back pain. The mind and the spine – which goes first? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993;18(1):66–71. <https://doi.org/10.1097/00007632-199301000-00011>.
12. Ikemoto T., Miki K., Matsubara T., Wakao N. Psychological Treatment Strategy for Chronic Low Back Pain. *Spine Surg Relat Res*. 2018;3(3):199–206. <https://doi.org/10.22603/ssr.2018-0050>.
13. Ströhle A., Gensichen J., Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;155(37):611–620. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>.
14. Giacobbe P., Flint A. Diagnosis and Management of Anxiety Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY):893–919. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000607>.
15. Janzen K., Peters-Watral B. Treating co-occurring chronic low back pain & generalized anxiety disorder. *Nurse Pract*. 2016;41(1):12–18. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000475373.08924.04>.
16. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;(25):25–32. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-25-32>. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry,*

- Psychosomatics*. 2019;(25):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-25-32>.
17. Yamada A.S., Simon D., Antunes F.T.T., Say K.G., Souza A.H.D. Psychosocial factors associated with disability in patients with non-specific chronic low back pain: A cross-sectional study. *Rehabilitation (Madr)*. 2022;50048-7120(22)00077-9. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2022.06.002>.
 18. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
 19. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
 20. Куритзкий Л., Самрай Г.Р. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. <https://doi.org/10.2147/JPR.S6775>.
 21. 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>.
 22. Soloveva E., Karneev A., Fedin A. Vrach. 2007;(3):67–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974322>.
 23. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-8-11>.
 24. 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>.
 25. DePalma M.G. Red flags of low back pain. *JAAPA*. 2020;33(8):8–11. <https://doi.org/10.1097/01JAA.0000000000000623>.
 26. Wipperfurth P.M., Puschmann A.K., Drießlein D., Arampatzis A., Banzer W., Beck H. et al. Development of a risk stratification and prevention index for stratified care in chronic low back pain. Focus: yellow flags (MiSpEx network). *Pain Rep*. 2017;2(6):e623. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000623>.
 27. Glattacker M., Heyduck K., Jakob T. Yellow flags as predictors of rehabilitation outcome in chronic low back pain. *Rehabil Psychol*. 2018;63(3):408–417. <https://doi.org/10.1037/rep0000200>.
 28. Mescouto K., Olson R.E., Hodges P.W., Setchell J. A critical review of the biopsychosocial model of low back pain care: time for a new approach? *Disabil Rehabil*. 2022;44(13):3270–3284. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1851783>.
 29. Corp N., Mansell G., Stynes S., Wynne-Jones G., Morsø L., Hill J.C., van der Windt D.A. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain*. 2021;25(2):275–295. <https://doi.org/10.1002/ejp.1679>.
 30. Owen P.J., Miller C.T., Mundell N.L., Verswijveren S.J.J.M., Tagliaferri S.D., Brisby H. et al. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1279–1287. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100886>.
 31. Hayden J.A., Ellis J., Ogilvie R., Malmivaara A., van Tulder M.W. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD009790. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009790.pub2>.
 32. Hajihasani A., Rouhani M., Salavati M., Hedayati R., Kahlaee A.H. The Influence of Cognitive Behavioral Therapy on Pain, Quality of Life, and Depression in Patients Receiving Physical Therapy for Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *PM R*. 2019;11(2):167–176. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.09.029>.
 33. Pardo-Gascón E.M., Narambuena L., Leal-Costa C., van der Hofstadt-Román C.J. Differential efficacy between cognitive-behavioral therapy and mindfulness-based therapies for chronic pain: Systematic review. *Int J Clin Health Psychol*. 2021;21(1):100197. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.08.001>.
 34. Knezevic N.N., Candido K.D., Vlaeyen J.W.S., Van Zundert J., Cohen S.P. Low back pain. *Lancet*. 2021;398(10294):78–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00733-9).
 35. Koes B.W., Backes D., Bindels P.J.E. Pharmacotherapy for chronic non-specific low back pain: current and future options. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(6):537–545. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1454430>.
 36. Onda A., Kimura M. Reduction in anxiety during treatment with exercise and duloxetine is related to improvement of low back pain-related disability in patients with non-specific chronic low back pain. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(3):148–155. <https://doi.org/10.5387/fms.2020-22>.
 37. Ferreira G.E., McLachlan A.J., Lin C.C., Zadro J.R., Abdel-Shaheed C., O'Keeffe M., Maher C.G. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;372:m4825. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4825>.
 38. Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С., Камчатнов П.Р., Мазуренко С.О., Наприенко М.В. и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 года. *Медицинский совет*. 2018;(18):76–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-76-84>.
 39. Karateev A.E., Lila A.M., Dydykina I.S., Kamchatnov P.R., Mazurenko S.O., Naprienko M.V. et al. Personalization of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal diseases. Resolution on the results of the Meeting of Experts of December 13, 2017. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-76-84>.
 40. Шавловская О.А., Романов И.Д. Применение хондропротекторов при хронической боли в спине и остеоартрите. *Медицинский совет*. 2020;(2):122–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-122-130>.
 41. Shavlovskaya O.A., Romanov I.D. The use of chondroitin sulfate (Mucosat) for the treatment of chronic back pain and osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(2):122–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-122-130>.
 42. Головачева В.А., Головачева А.А. Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;(5):117–122. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
 43. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;(5):117–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
 44. Головачева В.А., Головачева А.А., Зиновьева О.Е., Голубев В.Л. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;(4):137–142. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-137-142>.
 45. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Zinov'yeva O.E., Golubev V.L. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;(4):137–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-137-142>.
 46. Горенков Р.В., Дадашева М.Н., Золотовская И.А., Круглов В.А. Сравнительная эффективность и переносимость центральных миорелаксантов у пациентов пожилого возраста с неспецифической скелетно-мышечной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;(1):39–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-39-44>.
 47. Gorenkov R.V., Dadasheva M.N., Zolotovskaya I.A., Kruglov V.A. Comparative efficacy and tolerance of centrally acting muscle relaxants in elderly patients with nonspecific musculoskeletal pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;(1):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-39-44>.

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; хохо.veronica@gmail.com

Табеева Гюзель Рафкатовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; gtabeeva@gmail.com

Фатеева Татьяна Геннадьевна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; fateeva_tatyana@inbox.ru

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; хохо.veronica@gmail.com

Gyuzyal R. Tabeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; gtabeeva@gmail.com

Tatyana G. Fateeva, Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; 11, Bldg. 2, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; fateeva_tatyana@inbox.ru

Общая характеристика и особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении дорсопатий в клинической практике (обзор литературы)

Е.В. Яковлев^{1,2,5✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>, vmeda-ev@mail.ru

С.А. Живолупов³, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

Е.Н. Гневyshev^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>, evg-gnevyshev@yandex.ru

Т.В. Ветрова², <https://orcid.org/0000-0001-7446-5060>, doretat@rambler.ru

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

² Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁴ Третий Военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13

⁵ Московский государственный областной педагогический университет; 141014, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24

Резюме

Боль в спине занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по количеству лет жизни, потерянных вследствие ухудшения здоровья. При этом выбор тактики лечения дорсопатий представляет определенные трудности, в частности выбор нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП), который зависит от ряда факторов. НПВП эффективно используются в терапии скелетно-мышечных болей, однако они обладают побочными эффектами, что определяет индивидуальные особенности их применения. В статье представлен обзор научных данных, опубликованных в источниках MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, Clinical Trials.gov, служб обмена исследовательской информацией по клинической практике применения НПВП. Проанализирована общая характеристика, побочные эффекты НПВП в клинической практике с целью выбора эффективной и безопасной траектории их применения при лечении дорсопатий. В остром периоде дорсопатии лечебное воздействие должно быть направлено в первую очередь на уменьшение боли. При этом применение НПВП является необходимым и оправданным, должно включать детальную оценку побочных эффектов, длительность применения, альтернативные траектории медикаментозного и немедикаментозного лечения. Многочисленные побочные эффекты НПВП со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, сердечно-сосудистой системы, аллергические реакции, врожденные аномалии у плода при применении НПВП во время беременности и другие нежелательные последствия заставляют предпринимать максимально возможные меры с целью минимизации побочных реакций и отдаленных нежелательных последствий для пациента. Комбинированное терапевтическое воздействие, включающее, наряду с применением НПВП, физиотерапию, лечебную физическую культуру, массаж, рефлексотерапию, оптимизацию двигательной активности, оптимизацию позы при статических нагрузках, применение методов когнитивно-поведенческой терапии, является оптимальным с позиции стратификации рисков и ожидаемого клинического эффекта у пациентов с дорсопатией.

Ключевые слова: дорсопатии, боль в спине, скелетно-мышечные боли, нестероидные противовоспалительные препараты, побочные эффекты НПВП

Для цитирования: Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В. Общая характеристика и особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении дорсопатий в клинической практике (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2022;16(23):68–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-68-77>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

General characteristics and features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsopathies in clinical practice (literature review)

Evgeny V. Yakovlev^{1,2,5✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>, vmeda-ev@mail.ru

Sergey A. Zhivolupov³, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

Evgeniy N. Gnevyshev^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>, evg-gnevyshev@yandex.ru

Tatiana V. Vetrova², <https://orcid.org/0000-0001-7446-5060>, doretat@rambler.ru

¹ Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia

² Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, GalerniyProezd, St Petersburg, 199226, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁴ Third Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., St Petersburg 192171, Russia

⁵ Moscow State Regional Pedagogical University; 24, Vera Voloshina St., Moscow Region, Mytishchi, 141014, Russia

Abstract

Back pain ranks first among all non-communicable diseases in terms of the number of years of life lost due to poor health. At the same time, the choice of tactics for the treatment of dorsopathies presents certain difficulties, in particular, the choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), which depends on a number of factors. NSAIDs are effectively used in the treatment of musculoskeletal pain, but they have side effects, which determines the individual characteristics of their use. The article presents an overview of scientific data published in the sources MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, Clinical Trials.gov, services for the exchange of research information on the clinical practice of NSAID use. The general characteristics and side effects of NSAIDs in clinical practice are analyzed in order to choose an effective and safe trajectory of their use in the treatment of dorsopathies. In the acute period of dorsopathy, the therapeutic effect should be aimed primarily at reducing pain. At the same time, the use of NSAIDs is necessary and justified, should include a detailed assessment of side effects, duration of use, alternative trajectories of drug and non-drug treatment. Numerous side effects of NSAIDs from the gastrointestinal tract, liver, cardiovascular system, allergic reactions, congenital anomalies in the fetus when using NSAIDs during pregnancy and other undesirable consequences, make it necessary to take the maximum possible measures to minimize adverse reactions and long-term undesirable consequences for the patient. Combined therapeutic effects, including, along with the use of NSAIDs, physiotherapy, physical therapy, massage, reflexotherapy, optimization of motor activity, optimization of posture under static loads, the use of cognitive behavioral therapy methods, is optimal from the standpoint of risk stratification and the expected clinical effect in patients with dorsopathy.

Keywords: dorsopathy, back pain, musculoskeletal pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, side effects of NSAIDs

For citation: Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N., Vetrova T.V. General characteristics and features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsopathies in clinical practice (literature review). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-68-77>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термин «дорсопатия» охватывает острые и хронические болевые синдромы в области туловища и конечностей, обусловленные дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и отличающиеся высокой распространенностью, а также условной резистентностью к терапии. Боль в спине занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. В структуре глобального бремени болезней боль в спине занимает первое место в мире в списке причин нетрудоспособности (Global Burden of Disease Study – GBDS, 2020). В США боль в спине – одна из самых распространенных жалоб, с которой пациенты посещают врача общей практики. Примерно 6–9% взрослого населения в течение года консультируются по поводу этой жалобы. Почти каждый 4-й житель США отмечал боль в спине хотя бы раз в течение последних 3 мес. На протяжении жизни боли в спине возникают у большинства людей (более чем у 70%), пик частоты болей наблюдается в возрасте 35–55 лет (трудоспособном возрасте). По данным опроса, проведенного в поликлиниках Москвы, 24,9% пациентов обратились в связи с болью в спине, при этом в течение последнего года на момент обращения боль беспокоила более половины опрошенных (52,9%). В Великобритании около 30% обращений к врачу общей практики связано с болью в спине и конечностях [2]. 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 в 2016 г. 380 млрд долларов. В структуре этих расходов боль в пояснице и шее занимала первое место и составила 134,5 млрд долларов (Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health Building / Hans Rosling Center – IHME, 2020) [3].

Боль представляет собой сложную мультисистемную реакцию организма, отличающуюся от простой ноцицепции – физиологического механизма, ответственного за распознавание повреждения тканей организма [4]. К тому же болевые ощущения являются еще и одним из самых трудно интерпретируемых симптомов, встречающихся в медицинской практике, что превращает их в существенную медико-социальную проблему здравоохранения [5]. В связи с этим купирование боли практически всегда представляет значительные трудности как для пациента, так и для медицинского персонала, поскольку интенсивность болевого синдрома зависит от большого числа взаимосвязанных факторов. Пациенты обычно получают консервативное лечение, когда испытывают прогрессирующую боль и/или минимальные неврологические проблемы. Если необходимо хирургическое вмешательство, оно, как правило, является плановым, и его можно отложить в надежде на улучшение симптомов [6].

Методы лечения острой и хронической боли различаются. При острой боли обычно используются анальгетики, в т. ч. нестероидные противовоспалительные препараты и опиаты, иногда в сочетании с региональной анестезией (блокада периферических нервов или перидуральная местная анестезия) [7].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой группу различных по химической структуре препаратов, объединенных

общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2) и снижением синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Именно поэтому НПВП являются одним из основных инструментов терапии острой (в большей степени) и хронической (в меньшей степени) боли при широком круге заболеваний и патологических состояний [8]. Кроме этого, они доступны в виде отдельных фармацевтических препаратов и в качестве составных частей обезболивающих средств как в виде отпускаемых по рецепту, так и без рецепта лекарств [9].

Это позволяет эффективно использовать НПВП в терапии мышечных болей, дисменореи [10], артритных состояний [11], подагры [12], в качестве опиоидно-сберегающих средств в некоторых случаях острой травмы [13], при мигрени [14]. Применение НПВП в настоящее время является весьма распространенным: по данным Shekelle P.G. et al. за 2017 г., у лиц в возрасте 65 лет и старше прием препарата, по крайней мере, один раз в неделю достигает 70%, причем половина этой группы принимает его не менее семи доз в неделю [12].

По данным Национального центра статистики здравоохранения, содержащимся в обзоре отдельных рецептурных и безрецептурных лекарств, зарегистрированных во время посещений врачебных кабинетов и больниц США, Министерство здравоохранения и социальных служб определило, что НПВП являются пятым, наиболее часто используемым лекарством во всех возрастных группах [15].

М. Musu определяет масштабы приема НПВП в мире как «катастрофические» [16]. В США каждый год выписывается 111 млн рецептов на НПВП, еще 36 млн человек принимают анальгетики без рецепта [17]. В Великобритании число рецептов на НПВП достигает 15 млн [18].

НПВП обычно делятся на группы в зависимости от их химической структуры и селективности: ацетилированные салицилаты (*аспирин*), неацетилированные салицилаты (*дифлунизал*, *сальсалат*), пропионовые кислоты (*напроксен*, *ибупрофен*), уксусные кислоты (*диклофенак*, *индометацин*), фенольные кислоты (*мелоксикам*, *пироксикам*), антралиновые кислоты (*меклофенамат*, *мефенамовая кислота*), нафтилаланин (*набуметон*) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (*целекоксиб*, *эторикокиб*) [19]. В таблице перечислены одобренные FDA Center for Devices and Radiological Health (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) нестероидные противовоспалительные препараты, находящиеся в настоящее время на рынке.

Однако, несмотря на широкое использование вышеуказанных препаратов в клинической практике, обусловленное их стойким обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным свойствами, НПВП обладают хорошо известными побочными эффектами, влияющими на слизистую оболочку желудка, почечную и сердечно-сосудистую системы, печень и систему крови [20].

Нерациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (высокие дозировки

● **Таблица.** Нестероидные противовоспалительные препараты, одобренные FDA

● **Table.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs approved by the FDA

Английское название	Русский аналог названия
Non-selective NSAIDs	Неселективные НПВП
• Diclofenac • Diflunisal • Etodolac • Fenoprofen • Flurbiprofen • Ibuprofen • Indomethacin • Ketoprofen • Ketorolac • Mefenamic acid • Meloxicam • Nabumetone • Naproxen • Oxaprozin • Piroxicam • Sulindac • Tolmetin • COX-2 Selective NSAIDs • Celecoxib • Rofecoxib • Valdecoxib	• Диклофенак • Дифлунизал • Этодоллак • Фенопрофен • Флурбипрофен • Ибупрофен • Индометацин • Кетопрофен • Кеторолак • Мефенамовая кислота • Мелоксикам • Набуметон • Напроксен • Оксaproзин • Пироксикам • Сулиндак • Толметин • ЦОГ-2-селективные НПВП • Целекоксиб • Рофекоксиб* • Вальдекоксиб*

*Рофекоксиб и Вальдекоксиб сняты с рынка в 2004 и 2005 гг. соответственно.

и длительное использование) среди всех групп лекарств является основной причиной госпитализации, связанной с побочными явлениями, что приводит к чрезвычайно высоким затратам на здравоохранение [21]. По данным R.J. Rothenberg и J.P.Jr. Holcomb за 2000 г., побочные эффекты НПВП, включающие проблемы, связанные с язвенной болезнью, функцией почек и заболеваниями печени, встречаются очень часто [22].

Нестероидные противовоспалительные препараты первоначально были дифференцированы от стероидных лекарственных средств, чтобы помочь клиницистам, которым необходимо было использовать более безопасные противовоспалительные средства. С выходом на рынок рофекоксиба в 1999 г. НПВП были дополнительно классифицированы на традиционные НПВП и ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 (коксибы). Причем последние позиционировались как препараты с потенциально низким риском для желудочно-кишечного тракта.

Однако в 2005 г. рофекоксиб был снят с рынка медикаментов из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении. На основании анализа результатов клинических исследований был сделан вывод, что высокая селективность ЦОГ-2 является одним из факторов, связанных с повышенным сердечно-сосудистым риском. Однако эти риски нельзя отнести только к коксибам. Традиционные НПВП (мелоксикам, этодоллак и набуметон) также обладают умеренной селективностью ЦОГ-2, при этом у напроксена и ибупрофена селективность меньше.

Таким образом, все НПВП, будь то традиционные или коксибы, представляют определенный сердечно-

сосудистый риск. В то же время клиницисты продолжают уделять больше внимания снижению желудочно-кишечных рисков НПВП, чем отдаленным сердечно-сосудистым осложнениям. Однако сердечно-сосудистые риски, ассоциированные с применением НПВП, не следует игнорировать ради достижения пользы для желудочно-кишечного тракта. В связи с этим текущие клинические рекомендации предполагают, что коксибы предпочтительны для применения у пациентов с низким сердечно-сосудистым и высоким желудочно-кишечным рисками. Кроме того, независимо от селективности НПВП к ЦОГ, появляются сообщения об их побочном действии на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), особенно на его нижние отделы [23].

Тем не менее в медицинской литературе встречаются данные, позволяющие полагать, что связь всех НПВП с почечными и сердечно-сосудистыми побочными эффектами не подтверждается убедительными доказательствами. Действительно, более низкие, но все же терапевтические дозы некоторых НПВП могут быть кардиопротекторными [24].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НПВП НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Побочные эффекты со стороны желудка, вероятно, обусловлены ингибированием ЦОГ-1, предотвращающим образование простагландинов, защищающих слизистую оболочку желудка. Соответственно, риск возникновения побочных эффектов в этой связи более вероятен у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности пептические язвы. В данном случае возможно использование селективных к ЦОГ-2 НПВП с меньшим риском [20].

По мнению L. Laine, НПВП являются наиболее распространенной причиной гастродуоденальных повреждений в США: примерно у половины пациентов, регулярно принимающих НПВП, при эндоскопическом обследовании отмечаются эрозии желудка, а у 15–30% – язвы. При этом отмечается, что клинические осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут возникать у 3–4,5% пациентов, принимающих НПВП, а серьезные осложнения развиваются примерно у 1,5%. Подчеркивается, что риск сильно варьируется в зависимости от клинических особенностей, таких как наличие в анамнезе язв или заболеваний желудочно-кишечного тракта, возраста, сопутствующего применения антикоагулянтов или стероидов и дозы НПВП [9]. Симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта часто встречаются у пожилых людей, и, несмотря на недостаток данных, НПВП считаются важным фактором риска.

N.J. Talley et al. в 2005 г. оценивали связь НПВП с диспепсией и изжогой в популяционном исследовании, подтвердив связь аспирина и неаспириновых НПВП с почти двукратным риском симптомов поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пожилых людей [25].

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВП

Систематический обзор и метаанализ случаев лекарственно-индуцированных повреждений печени, опубликованных в источниках MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library и China National Knowledge Infrastructure, включающих 6 914 статей, показали, что наиболее распространенными агентами по классам были антибиотики (34,9%), противотуберкулезные препараты (26,6%), растительные и альтернативные лекарства (25,3%), сердечно-сосудистые средства (17,3%), антибиотики (15,7%) и НПВП (12,5%). Среди последних наиболее распространенными лекарствами были нимесулид (6,3%) и ибупрофен (6,1%) [26].

P. Sriuttha et al. в 2018 г. в исследованиях, посвященных трем НПВП (целекоксиб, эторикоксиб и диклофенак), продемонстрировали клинически значимые доказательства гепатотоксичности. Из всех случаев гепатотоксичности, выявленных у вышеупомянутых трех НПВП, диклофенак имел наибольшую долю, которая варьировалась от 0,015 до 4,3 ($\times 10^{-3}$), за ним следовал целекоксиб, варьировавшийся от 0,13 до 0,38 ($\times 10^{-3}$), и эторикоксиб – от 0,005 до 0,930 ($\times 10^{-3}$). Признаки токсического воздействия на печень в основном проявлялись в виде повышения уровня аминотрансферазы при низком уровне госпитализации [27].

По мнению С.М.С. Pereira et al., нимесулид вызывает увеличение содержания ЦОГ-2, ядерного фактора каппа В, цитокинов в тканях печени, которое подтверждается иммуностейнингом (биохимическим иммунным окрашиванием). Повреждение печени происходит через гамма-путь-фосфатидилинозитол-3-киназы. Ингибирование фермента приводит к обратимым изменениям в печени [28]. Кроме того, проведенный в 2019 г. J. Kwon et al. систематический обзор и метаанализ исследований, полученных из PubMed, EMBASE, Cochrane, службы обмена исследовательской информацией и ClinicalTrials.gov, направленные на изучение гепатотоксичности нимесулида, показали, что в метаанализе пяти обсервационных исследований нимесулид был значительно связан с гепатотоксичностью (ОР 2,21, 95% ДИ 1,72–2,83).

Из исследований, проведенных с использованием баз данных спонтанных сообщений ($n = 6$), частота сообщений о гепатотоксичности была значительно выше у пациентов, получавших нимесулид, по сравнению с пациентами, получавшими другие НПВП (объединенный ROR 3,99, 95% ДИ 2,86–5,57). В общей сложности в исследовании принимали участие 33 респондента, при этом большинство из них были женщинами ($n = 28$, 84,8%), а средний возраст ($\pm$ стандартное отклонение) составлял 56,8 ($\pm 15,6$) года. Почти половине пациентов, получавших нимесулид (45,5%), либо потребовалась трансплантация печени, либо они умерли из-за молниеносной печеночной недостаточности, из которых у трети развилась гепатотоксичность менее чем через 15 дней после приема нимесулида. Однако, как указывают авторы, поскольку в анализ было включено ограниченное число исследований с преимущественно наблюдательным дизайном, необходимы

дополнительные исследования для дальнейшего описания влияния дозы и продолжительности лечения на риск гепатотоксичности [29].

Исследование повреждения печени, вызванного нимесулидом, включавшее 57 клинических случаев с использованием шкалы RUCAM (инструмент для прогнозирования того, может ли повреждение печени быть связано с конкретным лекарством), показало, что при среднем возрасте пациентов 59 лет, 46 пациентов (81%) страдали заболеваниями печени. При этом заболевание чаще встречалось у женщин (86% случаев), среднее время до начала заболевания составляло 40 дней. Паттерн нимесулид-индуцированного повреждения печени был гепатоцеллюлярным в 38 (67%), смешанным – в 12 (21%) и холестатическим в 7 (12%) случаях. Трансаминазы были повышены в среднем почти в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы, в то время как щелочная фосфатаза показала двукратное среднее повышение выше верхней границы нормы. Общий билирубин показал среднее повышение в 13 раз выше верхней границы нормы. Гистология печени была получена в 14 случаях (24,5%), большинство из них с гепатоцеллюлярным паттерном. Среднее время до выздоровления составило 60 дней. В целом у 12 пациентов (21%) развилась острая печеночная недостаточность, пятеро (8,8%) умерли, трое перенесли трансплантацию печени (5,3%), а остальные четверо разрешились. Латентный период острой печеночной недостаточности составил ≤ 15 дней у 12 пациентов (21%) и у одного пациента он развился в течение 7 дней. Повышенные уровни общего билирубина и аспартаттрансаминазы были независимо связаны [30].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НПВП НА МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

Поскольку ЦОГ-1 и ЦОГ-2 способствуют выработке простагландинов, которые играют важную роль в почечной гемодинамике, при систематическом приеме НПВП могут возникать также побочные эффекты для почек. Для пациента, не имеющего патологии почек, ингибирование синтеза простагландинов не представляет особой проблемы. При этом у лиц с нарушениями функции почек простагландины играют важную роль, снижение их уровня с помощью НПВП может стать источником проблем, провоцирующих возникновение острой почечной дисфункции, нарушения обмена жидкости и электролитов, некроза почечных сосочков и нефротического синдрома/интерстициального нефрита [31].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НПВП НА СИСТЕМУ КРОВООБРАЩЕНИЯ (КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ И ВАСКУЛО-ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ)

При применении НПВП также могут усиливаться сердечно-сосудистые побочные эффекты. К ним относятся инфаркт миокарда, тромбозы, эмболии, осложнения и фибрилляция предсердий. Диклофенак, по-видимому, является НПВП с наибольшим зарегистрированным уве-

личением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [27]. Как указывают Y. Xu et al., НПВП могут вызывать определенные побочные эффекты со стороны сердца, такие как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, аритмия и внезапная сердечная смерть. Исследование электрофизиологических регуляторных эффектов мелоксикама, нимесулида, пироксикама и диклофенака на натриевый канал hNav1.5 и калиевый канал hKv11.1 миокарда показало взаимосвязь НПВС с биотоксичностью. Результаты показали, что НПВП могут ингибировать пиковые токи hNav1.5 и hKv11.1. Кроме того, НПВП могут влиять как на процессы активации, так и на процессы инактивации hNav1.5. Эти данные указывают на то, что эффекты ингибирования Nav1.5 и Kv11.1 мелоксикамом, нимесулидом, пироксикамом и диклофенаком могут способствовать их потенциальному сердечному риску [32]. Одним из потенциальных кардиотоксических эффектов противовоспалительных препаратов является возникновение сердечной недостаточности (СН) из-за их влияния на задержку жидкости и артериальное давление. Риск госпитализации по поводу СН примерно удваивается как для коксибов, ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, так и для всех обычных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Риск тромбоза сосудов для НПВП связан с их различной способностью ингибировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Сердечно-сосудистая токсичность этих препаратов в направлении СН протекает различными путями в зависимости от связанной с ними токсичности при тромбозе сосудов и включает, в частности, почечные простагландины, PGE2 и простациклин, в основном синтезируемые ЦОГ-2 [33].

Обширное европейское исследование с использованием шести баз данных здравоохранения 4 стран, проведенное для оценки в большой исследуемой популяции (>32 млн) риска ишемического инсульта (ИИ) и его связи с отдельными НПВП, выявило 4 593 778 пациентов, принимавших НПВП, среди которых зарегистрировано 49 170 случаев ИИ. Использование коксибов (отношение шансов 1,08; 95%-ный доверительный интервал 1,02–1,15) и использование традиционных НПВП (1,16; 1,12–1,19) были связаны с повышенным риском ИИ.

Среди 32 отдельных оцененных НПВП самый высокий риск ИИ наблюдался у кеторолака (1,46, 1,19–1,78), высокий (в порядке убывания) риск отмечался у диклофенака, индометацина, рофекоксиба, ибупрофена, нимесулида, диклофенака с мизопростолом и у пироксикама. Риск ИИ, связанный с применением НПВП, как правило, был выше у лиц более молодого возраста, мужчин и лиц с ИИ в анамнезе. Совместное применение НПВП с антиагрегантами или антикоагулянтами может снизить данный риск [34].

Кроме того, аспирин и другие НПВП могут оказывать влияние на систему кроветворения: вызывать умеренный системный дефект гемостаза, подавляя нормальную функцию тромбоцитов. Аспирин ацетилирует и постоянно инактивирует ЦОГ, в то время как неаспириновые НПВП обратимо блокируют ЦОГ. Таким образом, все эти препараты вызывают дисфункцию тромбоцитов путем ингибирования образования тромбоксана A2, активирующего

тромбоциты, и сосудосуживающего эйкозаноида. В то же время факторы, повышающие риск кровотечения при приеме аспирина и других НПВП, включают сопутствующие нарушения свертываемости крови и одновременное употребление алкоголя или антикоагулянтов [35].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ И АНАФИЛАКТОИДНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НПВП

НПВП могут вызывать анафилактические или анафилактоидные реакции за счет выраженного ингибирования ЦОГ-1, что является причиной перекрестных реакций и побочных эффектов, связанных с этими препаратами, а также анафилактоидных реакций, иногда наблюдаемых при респираторных заболеваниях, чувствительных к аспирину. Хотя анафилактические и анафилактоидные реакции могут быть клинически неотличимы, они связаны с различными механизмами.

Анафилактические реакции обусловлены немедленной гиперчувствительностью, включающей перекрестное связывание специфичных к лекарственному средству IgE. Независимо от характера селективности ЦОГ, НПВП могут функционировать как гаптены, способные вызывать аллергическую сенсibilизацию. В отличие от анафилаксии, анафилактоидные реакции, скорее всего, связаны с ингибированием ЦОГ-1 НПВП. Таким образом, анафилактоидная реакция, вызванная конкретным НПВП, ингибирующим ЦОГ-1, будет происходить с химически неродственным НПВП, который также ингибирует ферменты ЦОГ-1.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, по-видимому, безопасны у пациентов с анафилактоидными реакциями, связанными с НПВП, в анамнезе, но могут функционировать как гаптены, что приводит к сенсibilизации и анафилаксии при следующем воздействии [36].

У 105 пациентов с множественным перекрестно-реактивным типом гиперчувствительности к НПВП обнаружено, что частота перекрестной реактивности на любую из относительно безопасных альтернатив, включая парацетамол, мелоксикам и нимесулид, составила 16,1%. Частота перекрестной реактивности на эти относительно безопасные препараты была значительно выше у пациентов с анафилаксией в анамнезе, вызванной приемом НПВП ($p = 0,006$). Диагноз множественной гиперчувствительности к НПВП может быть установлен при подробном изучении анамнеза, что позволит избежать нежелательных ситуаций как для пациентов, так и для врачей [37].

Примерно у 10% взрослых астматиков аспирин и некоторые другие НПВП ускоряют открытые астматические приступы, скорее всего, за счет ингибирования циклооксигеназы. Этот отчетливый клинический синдром имеет характерную последовательность симптомов и клиническое течение: у 20–40% пациентов с активной крапивницей аспирин усиливает появление волдырей и отеков. Пиразолонны могут вызывать два различных типа клинических реакций, действуя как аллергены или фармакологически препятствуя циклооксигенации арахидоновой кислоты [38].

СВЯЗЬ ПРИМЕНЕНИЯ НПВП С РИСКОМ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ

Менее изученной и очевидной является связь между применением нимесулида на ранних сроках беременности и риском врожденных дефектов у новорожденных. В проведенном в Италии исследовании когорты из 353 081 новорожденного, родившихся в период с 2005 по 2010 г., анализировалось влияние нимесулида при его приеме в течение первого триместра беременности на врожденные пороки развития, обнаруженные в течение 90 дней после рождения.

Стратификация по шкале склонности использовалась для контроля потенциальных факторов риска, включая сопутствующие заболевания матери, сопутствующие лекарства и социально-демографические характеристики. У 627 (0,18%) женщин, которым был выписан рецепт на нимесулид в первом триместре беременности, риск рождения детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей был в 2,6 раза выше по сравнению с теми, кто этого не делал (скорректированный коэффициент распространенности 2,6; 95% ДИ 1,2–5,7). Были обнаружены более слабые и незначимые доказательства врожденных пороков развития в целом (скорректированный коэффициент распространенности 1,2, 95% ДИ 0,9–1,6) [39].

ПЕРЕДОЗИРОВКА НПВП

У большинства пациентов с острой передозировкой НПВП были выявлены незначительные желудочно-кишечные симптомы. Однако сообщалось о серьезных клинических последствиях у пациентов с острой передозировкой НПВП, которые включали судороги, метаболический ацидоз, кому и острую почечную недостаточность. По-видимому, существуют некоторые различия между НПВП с точки зрения относительного риска этих осложнений: в частности, мефенамовая кислота чаще всего ассоциируется с судорогами. Лечение этих серьезных клинических симптомов в значительной степени благоприятно и специфических противоядий от острой токсичности НПВП не существует.

Национальная система данных о ядах (National Poison Data System – NPDS) Американской ассоциации центров по контролю за отравлениями за 2009 г. показала, что воздействие обезболивающих как класса, увеличилось наиболее быстрыми темпами (12 494 вызова в год) за последнее десятилетие [40]. Отмечаются значительные масштабы и потенциальная возможность предотвращения госпитализаций, связанных с нежелательными лекарственными реакциями, особенно у пожилых пациентов, что заставляет принимать меры для их снижения [41]. При этом использование потенциально опасных НПВП (диклофенак, ингибиторы ЦОГ-2, нимесулид и пироксикам) остается высоким или даже увеличивается, в то время как использование более безопасных альтернатив (парацетамол и напроксен) остается относительно низким [21].

Ниже представлены оригинальная схема возможных побочных эффектов при использовании НПВП в зависимости от селективности к ЦОГ (рис. 1) и описание наиболее частых побочных явлений при применении НПВП (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

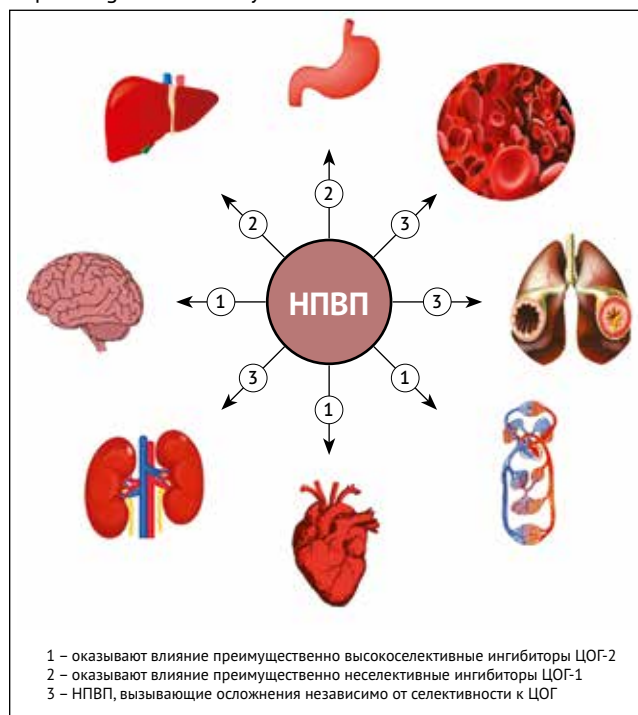
Все вышеуказанные факты заставляют более обдуманно и рационально относиться к назначению НПВП, принимая максимально возможные меры с целью минимизации возникновения возможных побочных реакций и нежелательных для пациента последствий. А.И. Дядык и Т.Е. Куглер в 2017 г. настаивали на строгом регламентировании назначения НПВП, при этом, по мнению авторов, медицинские работники должны использовать минимально эффективные дозы и продолжительность применения, оценивать наличие факторов риска развития кардиоваскулярных и ренальных осложнений [42].

P.G. Shekelle et al. в 2017 г. предлагали в этой связи следующий алгоритм назначения НПВП:

- определить механизм действия НПВП
- проанализировать потенциальные побочные эффекты
- проанализировать потенциальную токсичность НПВП
- обобщить стратегии межпрофессиональной команды для улучшения результатов при использовании терапии НПВП [12].

● **Рисунок 1.** Схема потенциальных побочных эффектов НПВП в зависимости от селективности к ЦОГ

● **Figure 1.** Scheme of potential side effects of NSAIDs depending on selectivity to COX



● **Рисунок 2.** Описание наиболее часто встречающихся побочных эффектов при нерациональном применении НПВП

● **Figure 2.** Description of the most common side effects in the irrational use of NSAIDs

Побочные эффекты НПВП		Преимущественно вызывают осложнения
Пищеварительная система	- Желудочно-кишечный тракт: тошнота, диспепсия, изжога, диарея, гастродуоденальные повреждения, язвы, кровотечения - Печень: повреждения печени, печеночная недостаточность, повышение уровня трансаминаз	Неселективные ингибиторы, преимущественно ЦОГ-1
Система кровообращения	Инфаркт миокарда, тромбоз, эмболические осложнения и фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия, аритмия и внезапная сердечная смерть	Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2
Васкуло-церебральные осложнения	Острое нарушение мозгового (реже спинального) кровообращения	Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2
Мочевыделительная система	Острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, снижение клубочковой фильтрации, некроз почечных сосочков, периферические отеки	Систематический прием НПВП независимо от характера селективности ЦОГ у лиц с нарушением функции почек
Система кроветворения	Нарушение агрегации тромбоцитов, риск кровотечения, апластическая анемия, агранулоцитоз и др.	НПВП независимо от селективности
Аллергические реакции	- Быстрая аллергическая реакция – анафилаксия, синдром Алана Лайелла - Реакции замедленного типа – астматические реакции (высокоселективные блокаторы ЦОГ-1), васкулит, фотосенсибилизация, узловатая эритема, аллергический ринит и др.	НПВП независимо от характера селективности ЦОГ

Дополняя и расширяя требования авторов к назначению НПВП, отметим важность применения принципа индивидуально-ориентированного лечения с учетом особенностей течения дорсопатии, наличия сопутствующих заболеваний и иных факторов риска возникновения осложнений, общего состояния пациента:

а) Перед назначением препарата следует оценить риски возникновения НПВП-ассоциированных осложнений, их наличие и степень. Принимать во внимание, что при низкой вероятности возникновения осложнений практически не существует ограничений по использованию НПВП. Тем не менее такие назначения должны всегда согласовываться с принципом необходимости и достаточности. При наличии у пациента факторов риска осложнений требуется применение более безопасных НПВП. При наличии существенных рисков у пациента непреложным условием назначения препаратов данной группы является проведение сопутствующей медикаментозной профилактики.

б) Грамотно осуществлять выбор препарата из группы НПВП, учитывать преимущества отдельных препаратов группы в отношении безопасности их применения с учетом наличия факторов риска у пациента.

в) Обосновать минимально необходимую дозировку и длительность курса.

г) Особое внимание уделять представителям групп риска: лицам пожилого возраста, беременным, коморбидным больным.

д) Проанализировать целесообразность и обоснованность сочетания медицинских препаратов.

е) Осуществлять перманентный мониторинг состояния пациента в течение всего периода приема НПВП.

Кроме того, с целью минимизации НПВП-ассоциированных осложнений многие эксперты рекомендуют использовать НПВП только короткими курсами, достаточными для купирования острой или эпизодов обострения хронической боли. Однако длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию». Об этом свидетельствуют данные исследования, в котором 853 пациента в течение 6 мес. принимали НПВП систематически или «по требованию» (в случае острой боли). Обострения у пациентов, регулярно принимавших НПВП, возникали в два раза реже, чем у принимавших «по требованию» [8]. При этом механизм хронизации боли достаточно плохо изучен; только антагонисты рецепторов NMDA и эпидуральный морфин показали относительно стабильные результаты в качестве упреждающих анальгетиков [7].

Соответственно, неправомерно игнорировать данные об эффективном контроле симптомов дорсопатии путем длительного приема НПВП. Во всяком случае при принятии окончательного решения о назначении препарата возможный побочный эффект от его применения должен значительно превышать риски возникновения осложнений. В то же время мультидисциплинарный подход к лечению боли должен включать в себя оптимизацию двигательной активности, применение когнитивно-

поведенческой терапии, мануальную терапию, лечебную гимнастику и образовательную программу [43].

Отдельно необходимо остановиться на необходимости оценки психического состояния пациентов, что определяется значимостью психомоторных реакций в формировании вертеброгенного болевого синдрома: необходимо уточнить характер и выраженность психических изменений, которые, в свою очередь, также определяют особенности протекания дорсопатии и являются одним из важнейших модифицируемых факторов риска хронизации боли в спине [44, 45]. Это впоследствии в значительной степени определит специфику психотерапевтического воздействия, которое также должно стать неотъемлемой частью проводимой терапии.

При проведении психологической коррекции рекомендовано использование техники прикладной релаксации, основанной на методе прогрессивной нейромышечной релаксации Э. Джекобсона, а также увеличение двигательной активности в комплексе с применением методов рациональной и когнитивной психотерапии [46, с. 18–22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку в остром периоде дорсопатии лекарственная терапия должна быть направлена в первую очередь на купирование болевого синдрома, применение НПВП является необходимым и оправданным (препараты первой линии). При лечении хронического болевого синдрома при дорсопатии НПВП считаются препаратами третьей линии, их целесообразно использовать в составе комплексной терапии для контроля активности триггеров боли (спондилоартроз, протрузии или грыжи дисков и т.д.), наряду с хондропротекторами, витаминами группы В, миорелаксантами, ингибиторами холинэстеразы. При этом лечение должно быть индивидуальным с учетом коморбидности. Назначение НПВП должно строго регламентироваться инструкцией к применению лекарственного средства, учитывать побочные эффекты, лекарственное взаимодействие, минимальные эффективные дозы и продолжительность курса лечения согласно клиническим рекомендациям.

При этом следует по возможности снижать фармакологическую нагрузку на пациента: медикаментозное воздействие необходимо сочетать с мануальной терапией, физиотерапией, бальнеолечением (подводным вытяжением), лечебной физической культурой, транскраниальной магнитной стимуляцией, методами психологического воздействия, массажем, рефлексотерапией и другими методами немедикаментозного лечения. Комбинированное терапевтическое воздействие позволит достичь положительного синергетического клинического эффекта, минимизировать нерациональное применение НПВП и, как следствие, побочные эффекты и риски отдаленных осложнений при лечении пациентов с дорсопатиями.



Поступила / Received 16.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 08.10.2022
Принята в печать / Accepted 17.11.2022

Список литературы / References

- Подчуфарова Е.В. Актуальные вопросы острой и хронической боли в пояснично-крестцовой области. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(1):27–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-358>. Podchufarova E.V. Acute and chronic lumbosacral pain: Topical problems. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-358>.
- Парфенов В.А. Комитет по боли в спине. *Opinion Leader*. 2019;(6):20–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44131309>. Parfenov V.A. Committee on Back Pain. *Opinion Leader*. 2019;(6):20–22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44131309>.
- 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):863–884. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;(5):10–18. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/bolevye-sindromy-v-klinicheskoy-praktike-vracha-nevrologa-patofiziologiya-i-printsipy-farmakoterapii/?ysclid=l8xhk9mzor505085980>. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Yakovlev E.V. Pain syndromes in clinical practice of a neurologist: pathophysiology and principles of pharmacotherapy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;(5):10–18. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/bolevye-sindromy-v-klinicheskoy-praktike-vracha-nevrologa-patofiziologiya-i-printsipy-farmakoterapii/?ysclid=l8xhk9mzor505085980>.
- Яковлев Е.В., Леонтьев О.В., Живолупов С.А., Гневывшев Е.Н., Смирнов А.А., Живолупов Ю.А., Самарцев И.Н. Сравнительная характеристика клинической эффективности оригинального препарата Мовалис и Амелотекс в лечении неспецифической поясничной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;(7):56–62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007156>. Yakovlev E.V., Leontiev 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*. 2020;(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007156>.
- 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):25–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-25-33>. 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*. 2021;(21):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-25-33>.
- Phillips W.J., Currier B.L. Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004;(12):221–233. <https://doi.org/10.5435/00124635-200407000-00003>.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;(1):4–23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;(1):4–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;(120):594–606. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21907>.
- Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006;(108):428–441. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c>.
- Wang R., Bathon J.M., Ward M.M. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;(72):518–528. <https://doi.org/10.1002/art.41164>.
- Shekelle P.G., Newberry S.J., Fitzgerald J.D., Motala A., O'Hanlon C.E., Tariq A. et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;(166):37–51. <https://doi.org/10.7326/M16-0461>.
- Oyler D.R., Parli S.E., Bernard A.C., Chang P.K., Procter L.D., Harned M.E. Nonopioid management of acute pain associated with trauma: Focus on pharmacologic options. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;(79):475–483. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000755>.
- Vellani V., Moschetti G., Franchi S., Giacomoni C., Sacerdote P., Amodeo G. Effects of NSAIDs on the Release of Calcitonin Gene-Related Peptide and Prostaglandin E₂ from Rat Trigeminal Ganglia. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9547056. <https://doi.org/10.1155/2017/9547056>.
- Hing E., Hall M.J., Ashman J.J., Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Outpatient Department Summary. *Natl Health Stat Report*. 2010;(28):1–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20942378>.
- Musu M., Finco G., Antonucci R., Polati E., Sanna D., Evangelista M. et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;(15):1461–1472. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22288307>.
- Pai A. Keeping kidneys safe: the pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2015;(55):e15–e25. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2015.15506>.
- Davis A., Registrar G. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract*. 2016;66(645):172–173. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X684433>.
- Ghlichloo I., Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742>.
- Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;(24):121–132. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.005>.
- Kasciūkevičiūtė S., Gumbrevičius G., Vendzelytė A., Ščiupokas A., Petrikonis K., Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2018;(54):20. <https://doi.org/10.3390/medicina54020030>.
- Rothenberg R.J., Holcomb J.P.Jr. Guidelines for Monitoring of NSAIDs: Who Listened? *J Clin Rheumatol*. 2000;(6):258–265. <https://doi.org/10.1097/00124743-200010000-00005>.
- Thomas D., Ali Z., Zachariah S., Sundararaj K.G.S., Van Cuyk M., Cooper J.C. Coxibs Refocus Attention on the Cardiovascular Risks of Non-Aspirin NSAIDs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;(17):343–346. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0223-6>.
- Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;(16):821–847. <https://doi.org/10.18433/j3vv2f>.
- Talley N.J., Evans J.M., Fleming K.C., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Melton L.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci*. 2005;(40):1345–1350. <https://doi.org/10.1007/BF02065549>.
- Low E.X.S., Zheng Q., Chan E., Lim S.G. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;(26):142–154. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1003>.
- Sriuttha P., Sirichanchuen B., Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol*. 2018;2018:523623. <https://doi.org/10.1155/2018/523623>.
- Pereira C.M.C., Júnior G.J.D., Lima J.V.D.N., Alves Lemos S.I., da Rocha Rodrigues L., Dos Santos Ferreira J. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase gamma participates in nimesulide-induced hepatic damage. *J Pharm Pharmacol*. 2021;(73):496–504. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaa049>.
- Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;(14):e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>.
- Bessone F., Hernandez N., Mendizabal M., Ridruejo T., Gualano G., Fassio E. et al. Serious liver injury induced by Nimesulide: an international collaborative study. *Arch Toxicol*. 2021;(95):1475–1487. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>.
- Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999;(106):135–245. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00113-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00113-8).
- Xu Y., Li W., Han Y., Liu H., Zhang S., Yan J. et al. Regulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cardiac ion channels Nav1.5 and Kv11.1. *Chem Biol Interact*. 2021;338:109425. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109425>.
- Rotunno R., Oppo I., Saetta G., Aveta P., Bruno S. NSAIDs and heart failure: A dangerous relationship. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;(88):950. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2018.950>.
- Schink T., Kollhorst B., Varas C., Arfe A., Herings R., Lucchi S. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS ONE*. 2018;(13):e0203362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203362>.
- Schafer A.I. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. *Am J Med*. 1999;(106):355–365. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00114-x](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00114-x).
- Berkes E.A. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;(24):137–148. <https://doi.org/10.1385/CRIA:24:2:137>.
- Terzioğlu K., Sancar Ö., Ekerbiçer H.C., Öztürk R.T., Epöztürk K. Tolerability to paracetamol and preferential COX-2 inhibitors in patients with cross-reactive nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity. *Asia Pac Allergy*. 2020;(10):e29. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e29>.
- Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy*. 1987;(59):113–118. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3318575/>.
- Cantarutti A., Franchi M., Rea F., Merlino L., Corrao G. Use of Nimesulide During Early Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Population-Based Study from Italy. *Adv Ther*. 2018;(35):981–992. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0735-8>.
- Bronstein A.C., Spyker D.A., Cantilena L.R.Jr, Green J.L., Rumack B.H., Giffin S.L. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;(48):979–1178. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.543906>.

41. Van der Hoof C.S., Dieleman J.P., Siemes C., Aarnoudse A.-J., Verhamme K., Stricker B., Sturkenboom M. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):365–371. <https://doi.org/10.1002/pds.1565>.
42. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum.* 2017;(12):94–99. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94951>.
43. Dyadyk A.I., Kugler T.E. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum.* 2017;(12):94–99. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94951>.
44. 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;(S1):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
45. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;(S1):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
46. Агасаров Л.Г., Кузьмина И.В., Чигарев А.А., Марьяновский А.А. Клиника, патогенез и коррекция проявлений дорсопатий. *Вестник новых медицинских технологий.* 2015;(1):1–6. Режим доступа: <https://vnmt.ru/Bulletin/E2015-1/5071.pdf>.
47. Agasarov L.G., Kuzmina I.V., Chigarev A.A., Marianovsky A.A. Clinical manifestations, pathogenesis and correction of dorsopathies. *Journal of New Medical Technologies.* 2015;(1):1–6. (In Russ.) Available at: <https://vnmt.ru/Bulletin/E2015-1/5071.pdf>.
48. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Нажмудинов Р.З., Яковлев Е.В. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнительная оценка безопасности и эффективности кратковременного применения ацеклофенака и мелоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;(20):38–49. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/b50/Aertal.pdf>.
49. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Nazhmudinov R.Z., Yakovlev E.V. Study CAMELLIA: Comparative evaluation of safety and efficacy of aceclofenac and meloxicam short-term use in patients with vertebrogenic dorsalgia. *Effective Pharmacotherapy.* 2018;(20):38–49. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/b50/Aertal.pdf>.
50. Ветрова Т.В. Роль техники прикладной релаксации в проведении комплексной психологической коррекции тревожности. В: *Психофизиологические и медико-социальные аспекты прикладных научных исследований.* СПб.; 2022. 42 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48724065>.
51. Vetrova T.V. The role of applied relaxation techniques in the complex psychological correction of anxiety. In: *Psychophysiological and medico-social aspects of applied scientific research.* St Petersburg; 2022. 42 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48724065>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н.
 Концепция и дизайн исследования – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н.
 Написание текста – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В.
 Сбор и обработка материала – Яковлев Е.В., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В.
 Обзор литературы – Яковлев Е.В., Гневyshev Е.Н.
 Перевод на английский язык – Яковлев Е.В., Гневyshev Е.Н.
 Анализ материала – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В.
 Редактирование – Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневyshev Е.Н., Ветрова Т.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Яковлев Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev
 Study concept and design – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev
 Text development – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Tatiana V. Vetrova
 Collection and processing of material – Evgeny V. Yakovlev, Evgeniy N. Gnevyshev, Tatiana V. Vetrova
 Literature review – Evgeny V. Yakovlev, Evgeniy N. Gnevyshev
 Translation into English – Evgeny V. Yakovlev, Tatiana V. Vetrova
 Material analysis – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Tatiana V. Vetrova
 Editing – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Tatiana V. Vetrova
 Approval of the final version of the article – Evgeny V. Yakovlev

Информация об авторах:

Яковлев Евгений Васильевич, к.м.н., доцент, заведующий неврологическим отделением, Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; заведующий кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин, Московский государственный областной педагогический университет; 141014, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24; vmeda-ev@mail.ru
Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; peroslava@yandex.ru
Гневyshev Евгений Николаевич, к.м.н., доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; начальник неврологического отделения, Третий Военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13; evg-gnevyshev@yandex.ru
Ветрова Татьяна Вячеславовна, к.псих.н., доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; doretat@rambler.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Neurological Department, Medical Center “Admiralteyskie Verfi”; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121, Russia; Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional Pedagogical University; 24, Vera Voloshina St., Moscow Region, Mytishchi, 141014, Russia; vmeda-ev@mail.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; peroslava@yandex.ru
Evgeniy N. Gnevyshev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Head of the Neurological Department, Third Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., St Petersburg, 192171, Russia; evg-gnevyshev@yandex.ru
Tatiana V. Vetrova, Cand. Sci. (Psychol.), Associate Professor of Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; doretat@rambler.ru

Когнитивно-функциональная терапия и нестероидные противовоспалительные средства в лечении боли в нижней части спины

О.Е. Зиновьева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>, zinovyevaolga@yandex.ru

А.А. Головачева, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

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

Резюме

Для лечения хронической скелетно-мышечной боли в нижней части спины (БНЧС) рекомендуется мультидисциплинарный подход, включающий лекарственные и нелекарственные методы. Доказанно высокой эффективностью при хронической скелетно-мышечной БНЧС обладает кинезиотерапия, психологические методы и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Все перечисленные методы способствуют значимому облегчению и купированию боли, повышению социальной и физической активности пациента, улучшению эмоционального состояния. Психологические методы помогают пациентам справиться с катастрофизацией боли, повысить повседневную активность и снизить вероятность рецидива заболевания. Результаты клинических исследований и систематических обзоров демонстрируют эффективность таких психологических методов, как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и терапия осознанности (майндфулнесс) в лечении хронической скелетно-мышечной БНЧС. Когнитивно-функциональная терапия (КФТ) – это новый перспективный психологический метод, который был создан на основе КПТ. Проведены клинические исследования, подтверждающие эффективность КФТ при хронической скелетно-мышечной БНЧС. КФТ направлена на проведение регулярных лечебных упражнений, нормализацию двигательной активности с избеганием чрезмерных физических и статических нагрузок, отказ от сидячего образа жизни и нормализацию сна, который часто нарушен при хронической боли в спине. В практической деятельности пациенты с хронической скелетно-мышечной БНЧС часто имеют низкую приверженность к повышению физической активности в течение дня, к лечебной гимнастике. В большинстве случаев это связано с тем, что в первые дни повышения физической активности наблюдается усиление боли. Пациенты ошибочно опасаются дальнейшего прогрессирования боли и болезни. Назначение НПВС обычно приводит к снижению боли уже в первые дни приема, поэтому у пациентов с хронической скелетно-мышечной болью повышается желание заниматься физической активностью и лечебной гимнастикой. Выбор конкретного препарата НПВС проводится индивидуально с учетом сочетанных заболеваний и риска развития возможных побочных эффектов. Обсуждается применение нимесулида при БНЧС.

Ключевые слова: боль в спине, лечение, когнитивно-поведенческая терапия, нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Головачева А.А. Когнитивно-функциональная терапия и нестероидные противовоспалительные средства в лечении боли в нижней части спины. *Медицинский совет.* 2022;16(23):78–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive functional therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain

Olga E. Zinovyeva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>, zinovyevaolga@yandex.ru

Anzhelika A. Golovacheva, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

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

Abstract

A multidisciplinary approach including drug and non-drug methods is recommended for the treatment of chronic low back pain (CLBP). Kinesiotherapy, psychological methods, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been shown to be highly effective for CLBP. All of the listed methods contribute to significant relief and relief of pain, increase the patient's social and physical activity, and improve the emotional state. Psychological methods help patients cope with catastrophizing pain, increase daily activities, and reduce the likelihood of disease recurrence. Results from clinical studies and systematic reviews demonstrate the effectiveness of psychological techniques such as cognitive behavioral therapy (CBT) and mindfulness therapy (mindfulness) in the treatment of CLBP. Cognitive Functional Therapy (CFT) is a promising new psychological method that was created on the basis of CPT. Clinical studies have been conducted confirming the efficacy of CFT in CLBP. CFT is aimed at regular therapeutic exercises, normalization of motor activity with avoidance of excessive physical and static exer-

tion, avoidance of sedentary lifestyle and normalization of sleep, which is often disturbed in chronic back pain. In practice, patients with CLBP often have low adherence to increased physical activity during the day, to therapeutic exercises. In most cases, this is due to the fact that in the first days of increased physical activity there is an increase in pain. Patients mistakenly fear further progression of pain and disease. Prescribing NSAIDs usually results in pain reduction as early as the first days of administration, so patients with chronic musculoskeletal pain have an increased desire to engage in physical activity and therapeutic exercises. The choice of a particular NSAID medication is made individually, taking into account the co-morbidities and the risk of possible side effects. We discuss the use of nimesulide in CLBP.

Keywords: back pain, treatment, cognitive-behavioral therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

For citation: Zinovyeva O.E., Golovacheva A.A. Cognitive functional therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):78–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-78-85>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) – это боль, которая локализуется между XII парой ребер и ягодичными складками. В 90–95% случаев БНЧС является скелетно-мышечной (неспецифической), т. е. связана с миофасциальным синдромом, дисфункцией фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений. До 80% людей в общей популяции испытывали хотя бы один эпизод БНЧС, при этом у большинства людей возникают рецидивы [1]. БНЧС является распространенной проблемой: примерно 6–9% населения в течение года обращаются по этому поводу за медицинской помощью [2]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра скелетно-мышечная БНЧС соответствует шифру M54.5 – боль внизу спины (люмбалгия)¹.

По продолжительности выделяют три вида БНЧС: острую (до 4 нед.), подострую (от 4 до 12 нед.) и хроническую (более 12 нед.) [3, 4]. У 10% пациентов с острой БНЧС происходит хронизация, что связывают с наличием желтых флажков – факторов, которые способствуют хроническому течению боли (тревога, стрессовые ситуации, малоподвижный образ жизни и др.) и поддерживают его [5]. В связи с этим лечение хронической БНЧС является мультидисциплинарной задачей [3, 6]. Для того чтобы эффективно помочь пациенту с хронической БНЧС, необходимо использовать не только фармакотерапию, но и нелекарственные методы.

К стандартной фармакотерапии хронической скелетно-мышечной БНЧС относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В качестве дополнительной фармакотерапии могут использоваться миорелаксанты, витамины группы В [3, 7–11]. Среди нелекарственных методов выделяют так называемые активные и пассивные подходы [12]. Активные нелекарственные методы подразумевают активное участие пациента в процессе лечения, к таким методам относятся образовательные беседы, кинезиотерапия, психологические методы [13, 14]. Во всем мире данные методы признаются

терапией первой линии при хронической скелетно-мышечной БНЧС [3, 15]. Пассивные нелекарственные методы включают физиотерапию, массаж, мануальную терапию, иглорефлексотерапию. При использовании пассивных нелекарственных методов участие самого пациента минимально, поэтому такие методы очень популярны среди пациентов. Но пассивные нелекарственные методы не имеют достоверной и долгосрочной эффективности в лечении хронической БНЧС. В практической деятельности врачи часто сталкиваются с тем, что у пациентов наблюдается низкая приверженность к активным нелекарственным методам лечения. Но именно такие методы обеспечивают достижение долгосрочного терапевтического эффекта – купирование боли, улучшение повседневной активности и эмоционального состояния [3]. Приверженность пациента с хронической скелетно-мышечной БНЧС к пассивным нелекарственным методам ассоциирована с низкой вероятностью выздоровления, в то время как приверженность к активным нелекарственным методам ассоциирована с высокой вероятностью выздоровления [12]. Применение НПВС коротким курсом и в минимальных терапевтических дозах в сочетании с кинезиотерапией, образовательными беседами и психологическими методами – наиболее эффективный подход к лечению хронической скелетно-мышечной БНЧС [3, 15].

ПРАКТИЧЕСКАЯ РОЛЬ КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ И КОГНИТИВНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Авторы международного обзора 15 руководств по диагностике и лечению скелетно-мышечной БНЧС заключили, что большинство (82%) из них рекомендуют использовать психологические методы в лечении пациентов с хронической скелетно-мышечной БНЧС [15]. К психологическим методам для лечения БНЧС относятся когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), когнитивно-функциональная терапия (КФТ как разновидность КПТ), майндфулнесс (терапия осознанности или светская

¹ International statistical classification of diseases and related health problems. 5th ed. WHO; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>.

медитация), релаксация. Системный анализ различных нелекарственных и неинвазивных методов терапии при хронической БНЧС показывает, что в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов лечебные упражнения, КПТ и майндфулнесс имеют преимущества над такими широко используемыми методами, как мануальная и иглорефлексотерапия [16]. На сегодняшний день новый психологический метод – КФТ, которая была разработана на основе классической КПТ и кинезиотерапии.

Лечебная гимнастика и поддержание рациональной физической активности обладают высокой эффективностью в отношении хронической скелетно-мышечной БНЧС и рекомендуются всеми ведущими экспертами [17]. Однако многие пациенты с хронической скелетно-мышечной БНЧС имеют низкую мотивацию к лечебной гимнастике, так как имеют неправильные представления о причинах боли, боятся ее усиления или повреждения позвоночника во время занятий. Также пациенты не понимают роль лечебной гимнастики в облегчении боли. Они ошибочно полагают, что только после регресса или значимого снижения интенсивности боли можно заниматься лечебной гимнастикой и повышать повседневную активность [18, 19]. КФТ помогает избавиться от кинезиофобии, изменить представление пациентов о физической активности и связанных с ней ожиданиях, повысить приверженность пациентов к лечебной гимнастике и другим видам кинезиотерапии (например, к постизометрической релаксации, плаванию, йоге, водной аэробике, ходьбе пешком) [20, 21].

При БНЧС с помощью КФТ воздействуют на желтые флажки. Пациентам с хронической скелетно-мышечной БНЧС КФТ позволяет преодолеть катастрофизацию боли (драматическое, дисфункциональное восприятие боли и ее последствий для жизни), кинезиофобию (страх пациента повышать физическую активность, заниматься физическими упражнениями), ограничительное, избегающее или болевое поведение (выработанные пациентом дезадаптивные модели поведения, которые на самом деле только ухудшают его состояние), симптомы тревоги и депрессии, нарушения сна (при их наличии), улучшить качество жизни [3, 22, 23]. Применение КФТ помогает поддерживать достигнутый клинический эффект после лечения в течение длительного времени [12].

КФТ направлена на изменение представлений пациента о БНЧС, ее течении и прогнозе (когнитивная часть) и повышение функциональной активности пациента в течение дня (функциональная часть) [16, 24, 25]. Во многих случаях важно объяснить пациенту, что усиление боли представляет нормальную реакцию на увеличение активности, которая не вызовет прогрессирования заболевания, а будет способствовать тренировке мышц и в дальнейшем уменьшению боли. С помощью КФТ проводят поведенческую активизацию пациента, постепенно и методично меняют болевое, избегающее, ограничительное поведение на альтернативное, физически активное. Рекомендуется постепенное увеличение физической

нагрузки под наблюдением врача, это позволяет убедить пациента в том, что боль не усиливается при повторных упражнениях, медленном повышении нагрузок.

При лечении пациентов с БНЧС с помощью КФТ выделяют 4 направления: понимание пациентом боли, ее контроль, изменение образа жизни, повышение функциональной активности во всех направлениях [16, 24, 25]. В задачи КФТ входит проведение регулярных лечебных упражнений, нормализация двигательной активности с избеганием чрезмерных физических и статических нагрузок, отказ от сидячего образа жизни и нормализация сна, который часто нарушен при хронической боли в спине.

КФТ более эффективна, чем комбинация мануальной терапии и лечебных упражнений, лечебных упражнений и образовательной программы в улучшении функционального состояния пациентов с хронической болью в спине [25]. Проспективное наблюдение 238 пациентов показало, что КФТ приводит к повышению выносливости и объема двигательной активности, уменьшает степень кинезиофобии, тревожности, депрессии и связанного с болью нарушения ежедневной активности более значимо, чем лечебные упражнения и образовательная программа. Дальнейшее наблюдение этой группы пациентов показало, что положительное влияние КФТ сохраняется (в отношении функционального состояния пациентов) и через 3 года [16]. КФТ более эффективна, чем групповые занятия лечебными упражнениями в комбинации с образовательной программой в отношении уменьшения связанного с болью нарушения ежедневной активности через 6 и 12 мес. [26].

МЕСТО НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

В соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями НПВС – это препараты первой линии для лечения скелетно-мышечной боли в спине острого и хронического течения [3, 4, 15]. Авторы клинических исследований показали, что на фоне приема НПВС у большинства пациентов боль значительно облегчается или полностью купируется, повышается функциональная активность и, как следствие, улучшается эмоциональное состояние.

Применение НПВС при скелетно-мышечной боли в спине имеет ряд преимуществ перед другими лекарствами, используемыми для лечения болевых синдромов. Такие лекарственные средства, как парацетамол, пероральные глюкокортикоиды, бензодиазепины, опиоиды, антиконвульсанты, антидепрессанты, не рекомендуются для лечения скелетно-мышечной боли в спине [4, 15, 26]. Перечисленные препараты не показали достоверной эффективности в отношении облегчения боли и повышения функциональной активности. Кроме того, перечисленные препараты часто вызывают побочные эффекты. Например, парацетамол может вызывать токсическое повреждение печени, прием опиоидов сопряжен

с развитием зависимости, пероральные глюкокортикоиды могут повреждать желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), костную и иммунную систему. Прием бензодиазепинов очень часто приводит к снижению когнитивных функций, нарушению координации, развитию зависимости. Назначение бензодиазепинов лицам пожилого и старческого возраста может привести к падениям и травмам из-за нарушения равновесия и ходьбы. Антikonвульсанты и антидепрессанты также нередко вызывают побочные эффекты со стороны различных органов и систем, прием данных препаратов целесообразен при наличии невропатической боли. К тому же противоболевое действие антидепрессантов наступает не с первого дня лечения, а отсрочено – через 2–4 нед. от начала терапии. Назначение антидепрессанта возможно только в тех случаях, когда у пациента с хронической скелетно-мышечной болью есть депрессия.

НПВС оказывают противоболевое и противовоспалительное действие уже с первого дня приема препарата [27]. Во многих клинических исследованиях по лечению скелетно-мышечной боли в спине часть пациентов прекращали прием НПВС досрочно – уже через несколько дней от начала лечения, потому что боль полностью купировалась [28].

Как и все лекарственные препараты, НПВС могут вызывать побочные эффекты. Но риск развития побочных эффектов от НПВС – это процесс, который можно предугадать и предупредить. Дело в том, что риск развития побочных эффектов от приема НПВС прямо коррелирует с дозой и продолжительностью приема препарата. Чем меньше терапевтическая доза и продолжительность приема НПВС, тем ниже риск развития побочных эффектов [28, 29]. НПВС следует назначать в минимальной терапевтической дозе (в соответствии с инструкцией к препарату) и не более чем на 10–14 дней. Кроме того, в группе НПВС изучено и зарегистрировано большое количество различных препаратов. Выбор конкретного НПВС проводится индивидуально с учетом сочетанных заболеваний, возможных побочных эффектов и прошлого опыта пациента в терапии НПВС [4, 15, 26]. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 противопоказаны пациентам с заболеваниями ЖКТ, так как повышают риск обострения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, повышают риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ [30]. Высокоselectивные ингибиторы ЦОГ-2 не рекомендуется назначать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как НПВС этой группы увеличивают риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [31]. Российские и зарубежные эксперты выделяют особый подвид неселективных НПВС – препараты, которые называют золотой серединой НПВС. У данного подвида неселективных НПВС риски развития осложнений со стороны ЖКТ ниже, чем у остальных неселективных НПВС. К препаратам золотой середины НПВС относят нимесулид, ацеклофенак, мелоксикам, набуметон, этодолак [32].

Терапия НПВС может повышать приверженность пациентов к рекомендациям врача в отношении физической

активности – регулярных занятий лечебной гимнастикой, пеших прогулок и других видов кинезиотерапии. Известно, что скелетно-мышечная боль связана с движениями, появляется или усиливается при физических нагрузках. В практической деятельности часто наблюдают, что именно из-за этого феномена многие пациенты прекращают или не начинают вообще занятия лечебной гимнастикой. Терапия НПВС уже с первых дней позволяет облегчить боль и активизировать пациента в разных видах физической деятельности и методах кинезиотерапии.

НИМЕСУЛИД – ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ С УМЕРЕННОЙ СЕЛЕКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ 2

Нимесулид – НПВС из класса сульфонанилидов – селективно, конкурентно и обратимо ингибирует ЦОГ-2, а на ЦОГ-1 оказывает менее выраженное угнетающее действие [33, 34]. Нимесулид снижает концентрацию короткоживущего простагландина H_2 – субстрата для кинин-стимулированного синтеза простагландина E_2 в очаге воспаления и во восходящих путях проведения болевых импульсов в спинном мозге. Снижение концентрации простагландина E_2 (медиатора воспаления и боли) приводит к уменьшению активации простаноидных рецепторов EP-типа, что проявляется анальгетическим и противовоспалительным эффектом.

После приема внутрь нимесулид хорошо абсорбируется. Обезболивающий эффект от нимесулида наступает относительно быстро за счет того, что концентрация препарата в крови достигает 25–80% уже через 30 мин после перорального приема. Максимальное обезболивающее действие и пик концентрации препарата в крови при пероральном приеме наблюдаются через 1–3 ч приема [33, 34]. В отличие от других НПВС, нимесулид обладает щелочными свойствами, что позволяет ему эффективно проникать в очаги воспаления и накапливаться в них в высокой концентрации [35]. Нимесил – препарат нимесулида, выпускаемый в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. В 1 пакетике Нимесила содержится 100 мг нимесулида.

В клинической практике нимесулид применяется с 1980-х гг. [27]. Нимесулид зарегистрирован более чем в 50 странах мира для лечения боли, является одним из наиболее часто назначаемых препаратов для купирования болевого синдрома в России [26]. Нимесулид широко применяется в терапии, ревматологии, неврологии, ортопедии – травматологии, гинекологии для лечения болевых синдромов различного генеза.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НИМЕСУЛИДОМ

При терапии НПВС учитывают два главных параметра – эффективность и безопасность препарата [32]. По результатам метаанализов и систематических обзоров по эффективности различных НПВС не получено достоверных

данных о превосходстве одного НПВС на другим по обезболивающему эффекту. Но сделаны выводы, что различные препараты из группы НПВС достоверно отличаются друг от друга по второму параметру – безопасности.

J.R. Laporte et al. изучили заболеваемость и риски развития кровотечения из верхнего отдела ЖКТ на фоне приема НПВС [29]. Авторы провели многоцентровое исследование по типу «случай – контроль», включившее данные госпитализаций в 38 больниц Испании и Италии. Были проанализированы данные 10 734 897 пациентов, госпитализированных в эти больницы за год. Заболеваемость по кровотечению из верхнего отдела ЖКТ составила 401,4 на 1 млн жителей старше 18 лет. У 38% пациентов кровотечение из верхнего отдела ЖКТ было ассоциировано с приемом НПВС, причем четко наблюдался дозозависимый эффект: чем выше дозы и дольше прием НПВС, тем выше риск развития кровотечений. Среди неселективных НПВС наибольший риск развития кровотечения из верхнего отдела ЖКТ выявлен при приеме кеторолака (отношение рисков (ОР) 24,7; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 8,0–77,0), а самые низкие риски – при приеме ацеклофенака (ОР 1,4, 95% ДИ 0,6–3,3) и нимесулида (ОР 3,2, 95% ДИ 1,9–5,6). Риски развития кровотечения среди других неселективных НПВС были следующие: декскетопрофен – ОР 4,9, 95% ДИ 1,7–13,9, мелоксикам – ОР 5,7, 95% ДИ 2,2–15,0. Среди коксибов цекоксиб обладает низким риском развития кровотечения (ОР 0,3, 95% ДИ 0,03–4,1), а рофекоксиб – относительно высоким риском (ОР 7,2, 95% ДИ 2,3–23,0). Было отмечено, что риск развития кровотечения из верхнего отдела ЖКТ на фоне НПВС достоверно выше у тех пациентов, которые имеют в анамнезе язвенную болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, кровотечение из верхнего отдела ЖКТ, принимают антиагрегантную или антикоагулянтную терапию. Авторы подчеркнули, что есть четкий дозозависимый эффект: чем выше дозы и дольше прием НПВС, тем выше риск развития кровотечений.

J. Castellsague et al. провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, чтобы оценить риски развития осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема различных НПВС [36]. Данный проект был назван SOS (the Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project – проект по безопасности НПВС). Авторы проводили оценку безопасности 16 различных НПВС и сделали вывод, что нимесулид относится к препаратам с низким риском развития осложнений со стороны ЖКТ: совокупный ОР 3,8, 95% ДИ 3,20–4,60. Наибольший риск развития осложнений со стороны ЖКТ был отмечен у пироксикама (ОР 7,43, 95% ДИ 5,19–10,63), кеторолака (ОР 11,50, 95% ДИ 5,56–23,78) и азапропазона (ОР 18,5, 95% ДИ 9,63–38,12).

A. Conforti et al. провели крупное эпидемиологическое исследование, в котором было проанализировано 10 608 сообщений о серьезных нежелательных явлениях при применении НПВС в период с 1988 по 2000 г. в одном из регионов Италии [37]. Нимесулид оказался самым назначаемым НПВС. Количество желудочно-кишечных осложнений на фоне приема нимесулида было в два раза меньше (10,4%), чем при назначении диклофенака (21,2%),

кетопрофена (21,7%) и пироксикама (18,6%). Кроме того, у пожилых пациентов диклофенак и пироксикам демонстрировали высокую токсичность по сравнению с нимесулидом и кетопрофеном.

В исследовании А.Е. Каратеева и др. оценивалась безопасность применения Нимесила у пациентов с ревматическими заболеваниями и наличием в анамнезе язвы или множественных эрозий слизистой желудка и (или) двенадцатиперстной кишки [38]. В исследование были включены 42 пациента в возрасте от 22 до 73 лет, все пациенты были разделены на две группы. В группе 1 пациенты получали нимесулид в виде препарата Нимесил (200 мг/сут в два приема), в группе 2 пациенты получали диклофенак (100 мг/сут в два приема). При необходимости (в случае возникновения гастралгии и диспепсии) пациенты принимали антацидные препараты, в группе 2 всем пациентам был назначен ранитидин 150 мг/сут. Безопасность препаратов оценивалась по появлению жалоб пациентов со стороны ЖКТ на фоне лечения и по результатам эзофагогастродуоденоскопии, проводимой до начала лечения и через 12 нед. Авторы сделали вывод, что на фоне приема Нимесила 200 мг/сут в течение 3 мес. НПВС-индуцированные язвы и множественные эрозии слизистой желудка и (или) двенадцатиперстной кишки возникали достоверно реже, чем на фоне приема диклофенака 100 мг/сут в течение 3 мес. (5,6 и 33,3% соответственно; $p < 0,05$).

Итальянские ученые в 1997–2001 гг. провели масштабное популяционное исследование, где проанализировали частоту гепатотоксических реакций у 397 537 пациентов [39]. Суммарная частота данных осложнений на фоне приема НПВС составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Показатель относительного риска поражения печени при приеме любых НПВС составил 1,4, индивидуальная частота серьезных нежелательных явлений со стороны печени при использовании нимесулида – 35,3 на 100 тыс. пациенто-лет, что меньше в сравнении с диклофенаком (39,2), кеторолаком (66,8) и ибупрофеном (44,6).

В 2014 г. в Австрии был проведен специальный международный консенсус по роли нимесулида в лечении болевых синдромов [40]. Эксперты заключили, что нимесулид – эффективный противоболевой и противовоспалительный препарат, польза от его приема превышает риски побочных эффектов. Особое внимание было уделено влиянию НПВС и в частности нимесулида на печень. Эксперты сделали вывод, что побочный эффект в виде токсического гепатита от приема нимесулида является редким явлением, а частота возникновения данного побочного эффекта при терапии нимесулидом и другими НПВС схожа.

По сердечно-сосудистым осложнениям на фоне приема неселективных НПВС имеется мало данных. Сердечно-сосудистые осложнения на фоне приема неселективных НПВС встречаются значимо реже, чем осложнения со стороны ЖКТ. Сердечно-сосудистые риски ассоциированы с приемом коксибов. A. Helin-Salmivaara et al. проанализировали данные 33 309 пациентов с острым инфарктом миокарда и 138 949 чел. без него. Было показано, что

на фоне приема нимесулида риск сердечно-сосудистых событий не выше, чем при приеме мелоксикама, набуметона и этодолака, коксибов и неселективных НПВС [41]. В.Г. Барскова и др. оценили влияние нимесулида на артериальное давление в исследовании, включавшем пациентов с подагрой и артериальной гипертензией. Авторы сделали вывод, что на фоне терапии нимесулидом не наблюдалось значимого повышения артериального давления [42]. T.J. Aw et al. и И.В. Егоров и др. изучали эффективность и переносимость нимесулида у пациентов с остеоартритом и артериальной гипертензией. Были сделаны выводы, что нимесулид не оказывает значимого влияния на показатели системной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции [43, 44].

Высокий обезболивающий потенциал нимесулида подтвержден данными клинических исследований [42, 45–49]. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Binning показана эффективность нимесулида в облегчении послеоперационной боли [49]. Все пациенты, включенные в исследование (N = 94) и перенесшие артроскопию, в течение 3 дней в качестве анальгетика получали нимесулид в дозе 200 мг/сут, напроксен в дозе 1000 мг/сут или плацебо. Было показано, что оба НПВС достоверно превосходили плацебо по обезболивающему эффекту, при этом нимесулид обеспечивал большее обезболивание в первые 6 ч после операции, чем напроксен. T. Pohjolainen et al. проводили рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование по эффективности и безопасности нимесулида и ибупрофена в лечении острой пояснично-крестцовой боли [46]. В исследование были включены 104 пациента с острой пояснично-крестцовой болью и средним возрастом 42,0 (19–63) года. Все пациенты получали терапию в течение 10 дней: нимесулид по 100 мг 2 раза в день либо ибупрофен по 600 мг 3 раза в день. Авторы сделали следующие выводы: 1) нимесулид – эффективный и безопасный НПВС для лечения боли в спине; 2) и нимесулид, и ибупрофен позволяют значимо облегчить боль, но на фоне терапии нимесули-

дом значимый обезболивающий эффект наблюдался быстрее (уже с 3-го дня приема), показатели по функциональной активности улучшились в большей степени (по результатам опросника Освестри и по тестам подвижности позвоночника); 3) побочные эффекты со стороны ЖКТ на фоне приема нимесулида встречались реже, чем на фоне приема ибупрофена (13 и 21% соответственно).

Р.К. Шихкеримов провел исследование, включавшее 54 пациента с острой болью в спине (средний возраст 46,2 ± 9,1 года), и показал хорошую переносимость и эффективность терапии нимесулидом. Уже к 5-му дню терапии нимесулидом средние показатели выраженности спонтанной боли в покое и при движении достоверно уменьшились (p < 0,001) [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в лечении хронической скелетно-мышечной БНЧС необходим мультидисциплинарный подход, включающий применение стандартной фармакотерапии, кинезиотерапии и психологических методов. КПТ играет важную роль в лечении пациентов с хронической неспецифической БНЧС. КФТ – это новый психологический метод, разработанный на основе КПТ и направленный на физическую и социальную активизацию пациентов. КФТ помогает пациентам преодолеть катастрофизацию боли, кинезиофобию, ограничительное поведение, симптомы тревоги и депрессии, нарушения сна, улучшить качество жизни. КФТ эффективна в отношении облегчения боли, повышения трудоспособности и физической активности в течение дня. Назначение НПВС может повышать приверженность пациентов к кинезиотерапии и психологическим методам за счет обезболивающего действия уже в первые дни приема. Нимесулид (Нимесил) – это НПВС с хорошим профилем безопасности в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.



Поступила / Received 31.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2022

Принята в печать / Accepted 07.11.2022

Список литературы / References

- Walker B.F. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000;13(3):205–217. <https://doi.org/10.1097/00002517-200006000-00003>.
- Jordan K.P., Kadam U.T., Hayward R., Porcheret M., Young C., Croft P. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:144. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-144>.
- 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>. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(25):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., Hildebrandt J., Klaber-Moffett J., Kovacs F. et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15(Suppl. 2):S192–300. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1072-1>.
- Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., Ostelo R.W., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>.
- Головачева В.А., Головачева А.А. Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):117–122. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
- Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):117–122 (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.

8. Головачева В.А., Головачева А.А., Зиновьева О.Е., Голубев В.Л. Толперизон в лечении острой и хронической неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):137–142. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-137-142>.
Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Zinovyeva O.E., Golubev V.L. Tolperisone in the treatment of acute and chronic nonspecific back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):137–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-137-142>.
9. Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б., Макаров Н.С., Пизова Н.В., Соков Е.Л. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):69–78. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711169-78>.
Kukushkin M.L., Brylev L.V., Laskov V.B., Makarov N.S., Pizova N.V., Sokov E.L. et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711169-78>.
10. Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766–781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>.
11. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., Goldberg S.G., Cohen M.T., Nunes C.P. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589–2599. <https://doi.org/10.3111/13696990903246911>.
12. Vitoula K., Venneri A., Varrassi G., Paladini A., Sykioti P., Adewusi J., Zis P. Behavioral Therapy Approaches for the Management of Low Back Pain: An Up-To-Date Systematic Review. *Pain Ther*. 2018;7(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s40122-018-0099-4>.
13. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):25–32. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-25-32>.
Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-25-32>.
14. Головачева А.А., Головачева В.А., Парфенов В.А. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89–96. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96>.
Golovacheva A.A., Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-89-96>.
15. 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>.
16. Vibe Fersum K., Smith A., Kvåle A., Skouen J.S., O'Sullivan P. Cognitive functional therapy in patients with non-specific chronic low back pain—a randomized controlled trial 3-year follow-up. *Eur J Pain*. 2019;23(8):1416–1424. <https://doi.org/10.1002/ejp.1399>.
17. Cutforth G., Peter A., Taenzer P. The Alberta Health Technology Assessment (HTA) Ambassador Program: The Development of a Contextually Relevant, Multidisciplinary Clinical Practice Guideline for Non-specific Low Back Pain: A Review. *Physiother Can*. 2011;63(3):278–286. <https://doi.org/10.3138/ptc.2009-39P>.
18. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Клинические принципы диагностики и лечения скелетно-мышечной (неспецифической) боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):107–112. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateyeva T.G. Clinical principles for the diagnosis and treatment of musculoskeletal (non-specific) lower back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-107-112>.
19. Головачева В.А., Головачева А.А. Витамины группы В и нестероидные противовоспалительные препараты: эффективность комбинации при неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):117–122. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
Golovacheva V.A., Golovacheva A.A. B vitamins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the efficacy of the combination for nonspecific back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):117–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-117-122>.
20. Hong J.Y., Song K.S., Cho J.H., Lee J.H. An Updated Overview of Low Back Pain Management in Primary Care. *Asian Spine J*. 2017;11(4):653–660. <https://doi.org/10.4184/asj.2017.11.4.653>.
21. Letzel J., Angst F., Weigl M.B. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation in chronic neck pain: a naturalistic prospective cohort study with intraindividual control of effects and 12-month follow-up. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;55(5):665–675. <https://doi.org/10.23736/S1973-908718.05348-0>.
22. Парфенов В.А., Головачева В.А. *Хроническая боль и ее лечение в неврологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с.
Parfenov V.A., Golovacheva V.A. *Chronic pain and its treatment in neurology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p. (In Russ.)
23. Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боль в нижней части спины: мифы и реальность*. М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с.
Parfenov V.A., Isaikin A.I. *Pain in the lower back: myths and reality*. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.)
24. O'Keefe M., O'Sullivan P., Purtill H., Bargarly N., O'Sullivan K. Cognitive functional therapy compared with a group-based exercise and education intervention for chronic low back pain: a multicentre randomised controlled trial (RCT). *Br J Sports Med*. 2020;54(13):782–789. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100780>.
25. Conway D., Ladlow P., Ferreira J., Mani-Babu S., Bennett A.N. Cognitive functional therapy (CFT)-based rehabilitation improves clinical outcomes in UK military personnel with persistent low back pain. *BMJ Mil Health*. 2020;166(5):336–341. <https://doi.org/10.1136/jramc-2018-001136>.
26. Парфенов В.А. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью. *Медицинский совет*. 2019;(1):40–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-40-45>.
Parfenov V.A. Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(1):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-40-45>.
27. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты современной клинической практике: «за» больше, чем «против». *Современная ревматология*. 2008;2(1):70–78. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-463>.
Karateev A.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in present-day clinical practice: pro more than con. *Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(1):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-463>.
28. 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.mediarpress.net/rsp/article/view/2206>.
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. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2206>.
29. Laporte J.R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411–420. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427060-00005>.
30. García Rodríguez L.A., Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007;132(2):498–506. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.007>.
31. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014;66(12):803–811. <https://doi.org/10.1002/iub.1334>.
32. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536/1691>.
Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2536/1691>.
33. Bjarnason I. Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors: Edited by J R Vane, R M Botting. William Harvey Press, 2001. ISBN-0 9534039 1-2. *Gut*. 2003;52(5):773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773661/>.
34. Bree F., Nguyen P., Urien S., Albengres E., Macciocchi A., Tillement J.P. Nimesulide binding to components within blood. *Drugs*. 1993;46(Suppl. 1): 83–90. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00016>.
35. Bunczak-Reeh M.A., Hargreaves K.M. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endod*. 1998;24(12):822–825. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80010-1](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80010-1).
36. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourier-Regat A., Nicotra F. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–1146. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>.

37. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001;24(14):1081–1090. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124140-00006>.
38. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудоденальная переносимость нимесулида (нимесил, Berlin Chemie) у больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом. *Научно-практическая ревматология.* 2003;41(1):36–39. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1050/723>. Karateev A.E., Karateev D.E., Nasonov E.L. Gastroduodenal safety of Nimesulid (Nimesil, Berlin Chemie) in rheumatic patients with history of ulcer. *Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(1):36–39. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1050/723>.
39. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMI.* 2003;327(7405):18–22. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7405.18>.
40. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Berghes 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>.
41. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., Grönroos J.M., Klaukka T., Idänpään-Heikkilä J.E., Huupponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1657–1663. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl053>.
42. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н., Каратеев А.Е., Якунина И.А., Елисеев М.С. и др. Эффективность и безопасность применения Нимесила при подагрическом артрите. *Клиническая медицина.* 2004;82(12):49–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17088793>. Barskova V.G., Nasonova V.A., Tsapina T.N., Karateev A.E., Yakunina I.A., Eliseev M.S. Efficacy and safety of using Nimesil in gouty arthritis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2004;82(12):49–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17088793>.
43. Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005;165(5):490–496. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.5.I0150013>.
44. Егоров И.В., Цурко В.В. Особенности лечения суставного синдрома у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Современная ревматология.* 2008;2(4):52–54. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-508>. Egorov I.V., Tsurko V.V. Features of treatment for articular syndrome in elderly patients with arterial hypertension specific. *Modern Rheumatology Journal.* 2008;2(4):52–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-508>.
45. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Шаропова Е.П., Маркелова Е.П., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(4):64–72. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>. Alexeeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V., Novikova D.S., Sharapova E.N., Markelova E.P., Nasonov E.L. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(4):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1152>.
46. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(12):1579–1585. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
47. Каратеев А.Е., Лила А.М., Чурюканов М.В., Скоробогатых К.В., Амелин А.В., Захаров Д.В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):485–492. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-485-492>. Karateev A.E., Lila A.M., Churyukanov M.V., Skorobogatikh K.V., Amelin A.V., Zakharov D.V. et al. Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: the results of the All-Russian principle project (applicat). *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):485–492. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-485-492>.
48. Шихкеримов Р.К. Применение нимесулида в терапии острой боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(5):28–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165128-32>. Shikhkerimov R.K. The use of nimesulide in the treatment of acute low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(5):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165128-32>.
49. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain.* 2007;23(7):565–570. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3180e00dff>.

Информация об авторах:

Зиновьева Ольга Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zinovyevaolga@yandex.ru

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

Information about the authors:

Olga E. Zinovyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zinovyevaolga@yandex.ru
Anzhelika A. Golovacheva, Resident, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; angelika.golovacheva@gmail.com

Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению

Л.Т. Ахмеджанова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>, luiziana78@mail.ru

Е.В. Мандра¹, <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>, emandra97@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1

Резюме

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, заболеваемость которым неуклонно растет. В современном мире примерно 1 из 11 взрослых людей страдает СД. Диабетическая полиневропатия (ДПН) является частым осложнением СД и приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов, повышает риск инвалидизации. Особенно негативно на качество жизни влияет болевая форма ДПН. К ней относят как острые (невропатия Элленберга и острая инсулин-индуцированная невропатия), так и хронические формы. В статье обсуждаются современные представления о патогенезе болевой ДПН, а также факторы риска, клинические симптомы заболевания и диагностические методы (электронейромиографическое исследование, количественное сенсорное тестирование, исследование судомоторной функции, биопсия кожи, конфокальная биопсия роговицы). У большинства пациентов болевая форма ДПН сопровождается автономными нарушениями. Лечение болевой ДПН представляет собой непростую задачу, включающую коррекцию факторов риска (уровень гликемии, образ жизни пациентов), а также патогенетическую и симптоматическую терапию. В качестве симптоматической терапии используются адъювантные анальгетики, а именно препараты из группы антиконвульсантов (габапентин, прегабалин) и антидепрессантов (дулоксетин). Применение альфа-липоевой кислоты лежит в основе патогенетической терапии. Как универсальный антиоксидант альфа-липоевая кислота является абсолютно безопасным препаратом с доказанным эффектом в лечении болевой ДПН и может быть рекомендована к применению в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болевая диабетическая полиневропатия, острая болевая диабетическая полиневропатия, невропатическая боль, альфа-липоевая кислота

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2022;16(23):86–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment

Louiza T. Akhmedzhanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>, luiziana78@mail.ru

Ekaterina V. Mandra¹, <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>, emandra97@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases, the incidence of which is steadily increasing. Approximately 1 in 11 adults in the world today has diabetes. Diabetic polyneuropathy is a common complication of diabetes mellitus and leads to a decrease in the quality and life expectancy of patients, increases the risk of disability. The pain form of diabetic polyneuropathy has a particularly negative effect on the quality of life. It includes both acute (Ellenberg's neuropathy and acute insulin-induced neuropathy) and chronic forms. The article discusses modern ideas about the pathogenesis of pain diabetic polyneuropathy, as well as risk factors, clinical symptoms and diagnostic methods (electroneuromyography, quantitative sensory testing, sudomotor function, skin biopsy, confocal biopsy of the cornea) of the disease. In most patients, the pain form of diabetic polyneuropathy is accompanied by autonomic disorders. Treatment of painful diabetic polyneuropathy is a difficult task, including the correction of risk factors (glycemia level, patient lifestyle), as well as pathogenetic and symptomatic therapy. As symptomatic therapy, adjuvant analgesics are used, namely drugs from the group of anticonvulsants (gabapentin, pregabalin) and antidepressants (duloxetine). The use of alpha-lipoic acid is the basis of pathogenetic therapy. As a universal antioxidant, alpha-lipoic acid is an absolutely safe drug with a proven effect in the treatment of painful diabetic polyneuropathy and can be recommended for use in clinical practice.

Keywords: diabetes mellitus, chronic painful diabetic polyneuropathy, acute painful diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, alpha-lipoic acid

For citation: Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V. Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. В настоящее время в мире примерно 1 из 11 взрослых людей страдает СД, при этом 90% пациентов имеют диагноз СД 2-го типа [1]. СД приводит к поражению многих органов и систем, в том числе и нервной. Диабетическая полиневропатия (ДПН) диагностируется более чем у 50% пациентов с СД и является наиболее распространенной причиной полиневропатии во всем мире [2].

В основе СД лежит повышение уровня глюкозы в крови, что в первую очередь оказывает негативное влияние на клетки, имеющие ограниченную способность регулировать потребление глюкозы, а именно клетки эндотелия сосудов, шванновские клетки и нейроны периферической (ПНС) и центральной нервной системы (ЦНС). Однако не у всех пациентов с СД развивается ДПН. Факторами риска развития ДПН являются: плохой контроль гликемии, артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов, ожирение и курение [3]. Хотя генетическая предрасположенность частично определяет индивидуальную восприимчивость к СД, именно нездоровое питание и малоподвижный образ жизни являются определяющими факторами современной глобальной эпидемии СД [4].

Дистальная симметричная ДПН представляет собой преимущественно сенсорную полиневропатию, хотя при прогрессировании заболевания может наблюдаться субклиническое или клиническое поражение двигательных волокон периферических нервов [5]. ДПН является ключевым инициирующим фактором развития диабетической стопы и наиболее распространенной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей [6]. ДПН также может приводить к нарушениям равновесия, походки и мучительной невропатической боли, которая часто трудно поддается контролю лекарственными препаратами [7]. Болевая ДПН (БДПН) выявляется у 30% пациентов с ДПН и представляет собой значимый фактор, влияющий на качество жизни пациентов, приводя к снижению трудоспособности и повседневной активности [8]. Более того, примерно у 25% людей СД манифестирует именно невропатической болью, что требует особого внимания специалистов всех специальностей к данной проблеме [9].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Точная патофизиология ДПН на данный момент остается не до конца изученной. Известно, что гипергликемия и дислипидемия негативно воздействуют на аксоны нервных клеток, спинальные ганглии, дорсальные корешки спинномозговых нервов и шванновские клетки. В данном процессе задействовано множество механизмов, включая активацию полиолового пути утилизации глюкозы, окислительный стресс, активацию протеинкиназы C и образование конечных продуктов гликирования белков [10]. Гипергликемия в сочетании с сосудистыми факторами

риска активирует эти пути, что приводит к повреждению сосудистого эндотелия нервных клеток и их аксонов [11]. Однако в последнее время в патогенезе ДПН большое внимание уделяется дислипидемии и повышенному содержанию у пациентов с СД триглицеридов как источнику незатерифицированных жирных кислот, которые катаболизируются путем β -окисления, приводя к накоплению ацетил-КоА и его превращению в токсичный ацил-L-карнитин, который способствует аксональной дегенерации. Окисление липопротеинов низкой плотности индуцирует образование активных форм кислорода, что приводит к окислительному стрессу. Появляется все больше доказательств того, что измененный метаболизм сфинголипидов при СД 2-го типа коррелирует с образованием атипичных нейротоксичных дезоксисфинголипидов, которые также способствуют повреждению нервов [12].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

В основе формирования невропатической боли у пациентов с ДПН лежат стойкие структурные и функциональные изменения в ноцицептивной системе в результате повреждения периферических нервов [13]. Причины наличия или отсутствия болевого синдрома у пациентов с аналогичной стадией прогрессирования ДПН до конца не изучены. Однако выделяется несколько факторов риска (демографических, метаболических, генетических) развития БДПН. Невропатическая боль, по-видимому, ассоциирована с женским полом, возрастом и этнической принадлежностью [14]. Метаболические нарушения, включая ожирение, повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), злоупотребление алкоголем, продолжительность СД также могут повышать риск развития БДПН. Недавнее крупное исследование показало взаимосвязь между нефропатией и развитием болевого синдрома у пациентов с ДПН. Последние достижения в технологиях секвенирования генома позволили выявить, что полиморфизм генов *Chr8p21.3*, *Chr1p35.1* и *Chr8p21.3* ассоциирован с наличием невропатической боли у пациентов с СД [15, 16].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Периферические механизмы развития болевой диабетической полиневропатии

Предполагается, что тонкие волокна (миелинизированные А δ - и немиелинизированные С-волокна), которые отвечают за восприятие температуры и боли, играют ключевую роль в формировании невропатического болевого синдрома. Два крупных исследования с использованием количественного сенсорного тестирования продемонстрировали диагностически значимое повышение порога температурной чувствительности у пациентов с БДПН, что указывает на более выраженную дисфункцию тонких волокон при болевой форме по сравнению

с безболевого [16, 17]. Повреждение тонких волокон приводит нейровоспалительной реакции, которая способствует накоплению иммунных клеток и высвобождению воспалительных цитокинов, что в свою очередь способствует возникновению эктопической активности нейронов. Формирование очагов эктопической активности ведет к чрезмерной реакции на сенсорные стимулы в ПНС и ЦНС [18]. Исследования показали, что медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (IL) 6 и С-реактивный белок, в сыворотке крови могут служить маркерами прогрессирования БДПН [19].

Центральные механизмы развития болевой диабетической полиневропатии

На сегодняшний день доказано, что имеются четкие различия в развитии болевой и безболевого формы ДПН. Так, найдены структурные и функциональные изменения в спинномозговой, соматомоторной, лимбической и таламической системе при БДПН [20]. Также описаны изменения в высших центрах головного мозга: атрофия коры прецентральной извилины и островка у пациентов с БДПН, увеличение мозгового кровотока в передней поясной извилине головного мозга у пациентов, страдающих невропатической болью [21, 22]. До сих пор неизвестно, являются ли описанные изменения ЦНС только ответом на афферентную импульсацию со стороны ПНС или первичным механизмом, ответственным за поддержание болевого синдрома при БДПН.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕВОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Ядром клинической картины БДПН является невропатическая боль. Повреждение нервных волокон при БДПН приводит не только к нарушению функции соматосенсорной системы, но и к ее перевозбуждению, а следовательно, к повышенной чувствительности к болевым стимулам (гипералгезия), болевым ощущениям при обычно безболезненных стимулах (аллодиния) и спонтанной боли [13]. Болевые ощущения чаще всего описываются пациентами как жжение, начинаются с дистальных отделов ног и принимают восходящий характер. При этом, как правило, жжение не распространяется выше середины голени и не переходит на кисти. Иногда пациенты жалуются на ощущение прохождения электрического тока в голенях и стопах. Стоит отметить, что на ранних стадиях развития заболевания и на стадии предиабета отмечается повреждение преимущественно тонких волокон, которые и обуславливают развитие невропатической боли. Повреждение толстых волокон обычно происходит на более поздних стадиях ДПН [23]. Невропатическая боль часто приводит к развитию депрессии, тревожного расстройства, инсомнии, что ведет к снижению качества жизни, повышению уровня инвалидизации [16].

БДПН часто сопутствуют автономные нарушения. Диабетическая автономная невропатия включает группу расстройств, вызванных нарушением симпатической и парасимпатической иннервации внутренних органов [24].

Поражение автономной нервной системы приводит к вариабельной клинической картине. Так, выделяют следующие формы диабетической автономной невропатии:

- 1) кардиальную автономную невропатию;
- 2) судомоторную и вазомоторную автономную невропатию;
- 3) урогенитальную автономную невропатию;
- 4) гастроинтестинальную автономную невропатию.

Также к автономным нарушениям относят бессимптомную гипогликемию, возникающую вследствие поражения симпатических волокон и исчезновения симпатико-адреналовой реакции.

Острые болевые диабетические полиневропатии

В сравнении с хроническими ДПН острые болевые невропатии, а именно невропатия Элленберга и острая инсулин-индуцированная невропатия (ИИН, или инсулиновый неврит) встречаются значительно реже.

Инсулиновый неврит. Основными факторами риска развития ИИН является снижение уровня HbA_{1c} более чем на 2%, а также короткие сроки компенсации СД. При этом снижение HbA_{1c} более чем на 5% ассоциировано с увеличением риска развития ИИН более чем на 90%. Связи между развитием полинейропатии (ПНП) и типом СД, а также видом сахароснижающей терапии не получено [25]. ИИН в большинстве случаев сопровождается автономными нарушениями, которые включают ортостатическую гипотензию с обмороками, гастроинтестинальные нарушения, гипергидроз, ангидроз и эректильную дисфункцию. Выявлена взаимосвязь между тяжестью автономной невропатии и снижением уровня HbA_{1c} [26].

Невропатия Элленберга характеризуется невропатической болью в конечностях, а также значительным снижением массы тела пациента (от 12 до 57%), анорексией и эмоциональными нарушениями [27, 28]. При этом отмечаются сохраненные сухожильные рефлексы и отсутствие поражения двигательных волокон. Данная форма острой болевой невропатии чаще встречается среди мужчин среднего возраста, страдающих СД 2-го типа [28, 29].

Считается, что в генезе обеих форм острой болевой невропатии участвуют резко выраженные колебания уровня сахара в крови. При невропатии Элленберга наблюдается выраженная декомпенсация СД с развитием кетоацидоза. Одним из потенциальных механизмов ИИН является развитие относительной гипогликемии у пациентов с хронической и устойчивой гипергликемией, которая приводит к энергезависимому нарушению аксонального транспорта, сопровождающемуся ишемией периферических нервов [26]. Также рассматривается потенциальная роль воспаления как причины развития острых форм БДПН, что подтверждается исследованиями, показывающими увеличение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и ФНО- α) при экспериментальной гипогликемии [25].

Прогноз при обеих формах острой болевой невропатии благоприятный. В большинстве случаев болевой синдром разрешается самостоятельно в течение 12–18 мес. Однако у пациентов с плохим контролем уровня глюкозы он может возобновляться и продолжаться до 7–8 лет [30].

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Диагноз ДПН ставится при наличии симптомов и (или) признаков дисфункции периферических нервов у пациентов с СД при исключении других причин ПНП. При клиническом осмотре необходимо обращать внимание на изменение поверхностной чувствительности (болевой, температурной) в дистальных отделах нижних конечностей, отсутствие ахилловых рефлексов, снижение вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства на более поздних стадиях. Клиническая оценка выраженности полиневропатического синдрома проводится по шкалам, а именно Торонтской шкале невропатии, Шкале общей оценки симптомов невропатии (NITSS-9) и Шкале невропатических нарушений (NISS-LL) [31].

Для подтверждения диагноза используется электронейромиография, при которой регистрируется снижение амплитуд S-ответа при стимуляции сенсорных волокон, умеренное снижение скорости проведения возбуждения [32]. Однако на ранних стадиях течения ДПН изменения при электронейромиографии могут отсутствовать в связи с поражением исключительно тонких нервных волокон. Золотым стандартом диагностики повреждения тонких нервных волокон является измерение плотности внутриэпидермальных нервных волокон (IENFD) путем пункционной (панч) биопсии кожи [33]. Но данный инвазивный метод в рутинной практике применяется редко и в основном в исследовательских целях. Другими методами исследования, направленными на оценку функций тонких нервных волокон, являются количественное сенсорное тестирование и конфокальная микроскопия роговицы [34]. Сравнительная оценка диагностических методов БДПН представлена в *таблице*.

ДПН является диагнозом исключения и требует проведения дифференциального диагноза с другими причинами

ПНП, такими как дефицит витамина B₁₂ (особенно у пациентов с СД, длительно принимающих метформин), алкогольную, печеночную, дизимунные ПНП [35].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

В основе современного подхода к лечению БДПН лежит контроль гликемии (в основном у пациентов с СД 1-го типа), изменение образа жизни (в основном у пациентов с СД 2-го типа), патогенетическая и симптоматическая терапия [31].

Контроль гликемии и изменение образа жизни

Как обсуждалось выше, гипергликемия играет ведущую роль в патогенезе ДПН, поэтому ключевым моментом успешного лечения ДПН является компенсация СД. При этом полностью компенсированная гликемия не гарантирует предотвращение развития ДПН, но снижает риск ее прогрессирования. Контроль уровня глюкозы в крови является единственным методом, модифицирующим течение ДПН, поскольку неконтролируемый СД приводит к выраженному окислительному стрессу, который регрессирует при достижении пациентом контроля гликемии. Однако стоит отметить, что агрессивный контроль уровня глюкозы не только значительно увеличивает риск тяжелых эпизодов гипогликемии, но также может привести к острой невропатии, вызванной лечением, если контроль гликемии достигается слишком быстро и при слишком низких уровнях глюкозы. Предполагается, что нейроны поглощают гораздо больше глюкозы, чем другие типы клеток и, следовательно, более уязвимы к гипогликемии. Также ведущее место в лечении и профилактике СД 2-го типа занимает коррекция образа жизни, в частности диета и физические упражнения, в сочетании с регулярным контролем липидного спектра и артериального давления [2].

● **Таблица.** Диагностические методы, применяемые при болевой диабетической полиневропатии

● **Table.** Diagnostic techniques for painful diabetic polyneuropathy

Исследование	Методы исследования / аппаратура	Преимущества	Недостатки
Электронейромиография	Определение скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов, амплитуды M- и S-ответов, дистальной латентности	Объективный, широко распространенный	Исследование только толстых нервных волокон
Количественное сенсорное тестирование	Пороговая оценка болевой, температурной и вибрационной чувствительности	Быстрый, неинвазивный, воспроизводимый, простой, легкий в проведении, исследует тонкие и толстые нервные волокна	Субъективный, вариабельный
Судомоторная функция	Кожный симпатический вызванный потенциал, Neugorad (Skyrocket Phytopharma), Sudoscan (Impeto Medical), QSART (количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса)	Быстрый, воспроизводимый, объективный, простой	Умеренная чувствительность, сложности в интерпретации результатов
Биопсия кожи	Определение плотности внутриэпидермальных нервных волокон	Объективный	Инвазивный, дорогой, требующий много времени и оборудования
Конфокальная микроскопия роговицы	Длина, плотность, однонаправленность, коэффициент анизотропии направленности, коэффициент межокулярной асимметрии	Объективный, воспроизводимый, быстрый, исследует тонкие нервные волокна	Дорогостоящий, требует специального оборудования

Патогенетическая терапия

Ведущим повреждающим фактором периферических нервов при ДПН является окислительный стресс, что делает обоснованным применение антиоксидантов. Так, показана эффективность антиоксиданта альфа-липоевой кислоты (АЛК) в отношении оксидативного стресса в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [10, 36]. АЛК действует как хелатообразующий агент металлов, связывает свободные радикалы и восстанавливает эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион, витамины С и Е. Более того, АЛК способна повышать уровень глутатиона внутри клеток, которые выводят из организма широкий спектр токсинов, особенно токсичных металлов [37]. Таким образом, АЛК – это биологический антиоксидант, который является как водо-, так и жирорастворимым и способен нейтрализовать активные формы кислорода во всем организме, внутри и снаружи клеток [38].

Эффективность АЛК в лечении БДПН показана в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Стандартные методы и сроки введения АЛК в 4 исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 пациентов, получавших плацебо [39–42]. По результатам метаанализа выявлен достоверно лучший эффект АЛК в отношении невропатической боли, которая оценивалась с помощью шкалы TSS (Total Symptom Score) (боль, жжение, покалывание, онемение) в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было отмечено у 52,7% пациентов, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени при лечении АЛК уменьшалось жжение. Метаанализ динамики двигательных и чувствительных нарушений с помощью шкалы NIS (Neuropathy Impairment Score) проводился только для трех исследований, так как в ALADIN шкала NIS не использовалась. В отношении отдельных симптомов NIS достоверная разница была отмечена в отношении болевой и тактильной чувствительности, а также ахилловых рефлексов. Различий в побочных эффектах лечения между группами не наблюдалось. Таким образом, результаты метаанализа доказывают высокую безопасность и эффективность АЛК при схеме лечения по 600 мг внутривенно в течение 3 нед.

В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности АЛК в лечении ДПН. Так, в 2020 г. было проведено проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, оценивающее эффективность и безопасность применения препаратов АЛК (600 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес.) для лечения ДПН. Пациенты, принимающие АЛК, имели значительное улучшение по шкалам NSS и ВАШ (визуально-аналоговая шкала) в сравнении с группой плацебо [43].

Симптоматическая терапия

Современные терапевтические стратегии для лечения невропатической боли направлены на снижение возбудимости нейронов в ПНС и ЦНС путем модуляции

синаптической передачи (например, габапентиноиды) или путем усиления механизмов центрального торможения боли (например, трициклические антидепрессанты, дулоксетин и опиоиды) [13]. Симптоматическая терапия не влияет на прогрессирование заболевания и показана только пациентам с БДПН [44]. Согласно международным клиническим рекомендациям, в качестве первой линии терапии болевого синдрома у пациентов с ДПН показаны ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, дулоксетин) и лиганды альфа-2-дельта кальциевых каналов (габапентин и прегабалин) [2]. Лечение болевого синдрома считается успешным, когда наблюдается снижение уровня боли по крайней мере на 50% с использованием ВАШ, а также дополнительное положительное влияние на сон, астению, депрессию и качество жизни [45].

Среди противосудорожных препаратов наиболее часто применяются габапентин и прегабалин. Оба препарата показали свою эффективность во многих клинических исследованиях [31]. Широкое назначение данной группы препаратов могут ограничивать побочные эффекты, такие как спутанность сознания, головокружение, выраженные в большей степени у пожилых пациентов [46]. Для снижения частоты побочных эффектов следует начинать терапию с минимальных доз препарата и постепенно титровать их.

Дулоксетин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – препарат первой линии в лечении БДПН, эффективность которого была показана в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях [31, 47]. При этом доказано, что прием дулоксетина достоверно улучшает качество жизни пациентов [48]. Однако его применение также связано с рядом побочных эффектов, такими как головокружение, астения, тошнота и бессонница [31].

Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности опиоидов для облегчения болевого синдрома, применение данных препаратов связано с высоким риском формирования зависимости и большим количеством побочных эффектов. Таким образом, не рекомендуется использовать опиоидные анальгетики в качестве первой или второй линии терапии для лечения невропатической боли при БДПН [2].

В настоящий момент пристальное внимание ученых направлено на возможности обеспечения персонализированного подхода в лечении БДПН. Уточнение предполагаемых механизмов развития болевого синдрома может позволить прогнозировать ответ на терапию адъювантными анальгетиками. В этих целях предполагается использование метода микронейрографии и такого показателя, как зависимость от скорости депрессия рефлекса Хоффмана (H-reflex rate dependent depression) [49]. Зависимость между данным показателем и тяжестью болевого синдрома была выявлена как в экспериментах на животных моделях, так и в клинических исследованиях. Дальнейшее изучение данного вопроса позволит увеличить эффективность проводимого и лечения и улучшить качество жизни пациентов с БДПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БДПН – частое осложнение СД, которое значительно снижает качество жизни пациентов и повышает риск инвалидизации. К ней относятся как острые, так и хронические формы, которые объединяют особенности патогенеза. В основе лечения лежит контроль уровня гликемии, коррекция образа жизни, симптоматическая и патогенетическая терапия. Для воздействия на ведущий фактор повреждения периферических нервных волокон – окислительный стресс целесообразно использование препара-

тов АЛК. Их высокая эффективность в отношении ДПН и безопасность многократно доказаны в клинических исследованиях. В качестве дополнительных симптоматических средств для контроля невропатического болевого синдрома показано назначение дулоксетина, прегабалина и габапентина. Требуется дальнейшие исследования для персонифицированного подхода к выбору противоболевой терапии у пациентов с СД.



Поступила / Received 03.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2022

Принята в печать / Accepted 16.11.2022

Список литературы / References

1. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
2. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
3. Andersen S.T., Witte D.R., Dalsgaard E.M., Andersen H., Nawroth P., Fleming T. et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1068–1075. <https://doi.org/10.2337/dc17-2062>.
4. Prabodha L.B.L., Sirisena N.D., Dissanayake V.H.W. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review. *Int J Endocrinol.* 2018;8641942. <https://doi.org/10.1155/2018/8641942>.
5. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):620–628. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>.
6. Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Hardman M.J., Malone M., Embil J.M., Attinger C.E. et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Infections.* Arlington (VA): American Diabetes Association; 2020. <https://doi.org/10.2337/db2020-01>.
7. Selvarajah D., Kar D., Khunti K., Davies M.J., Scott A.R., Walker J., Tesfaye S. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(12):938–948. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30081-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30081-6).
8. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2220–2224. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>.
9. Rastogi A., Jude E.B. Novel treatment modalities for painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(1):287–293. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.004>.
10. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;168039. <https://doi.org/10.1155/2013/168039>.
11. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron.* 2017;93(6):1296–1313. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>.
12. Callaghan B.C., Gallagher G., Fridman V., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia.* 2020;63(5):891–897. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05085-9>.
13. Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(4):589–624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>.
14. Hébert H.L., Veluchamy A., Torrance N., Smith B.H. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain.* 2017;158(4):560–568. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000785>.
15. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R., Reiners K., Rett K., Schnell O., Strom A. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:147–154. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.043>.
16. Themistocleous A.C., Ramirez J.D., Shillo P.R., Lees J.G., Selvarajah D., Orengo C. et al. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain.* 2016;157(5):1132–1145. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000491>.
17. Raputova J., Srotova I., Vlckova E., Sommer C., Üçeyler N., Birklein F. et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain.* 2017;158(12):2340–2353. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>.
18. Calvo M., Dawes J.M., Bennett D.L. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol.* 2012;11(7):629–642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70134-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70134-5).
19. Sloan G., Selvarajah D., Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):400–420. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00496-z>.
20. Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R., Greig M., Shillo P., Fang F., Wilkinson I.D. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain.* 2016;157(Suppl. 1):S72–S80. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000465>.
21. Watanabe K., Hirano S., Kojima K., Nagashima K., Mukai H., Sato T. et al. Altered cerebral blood flow in the anterior cingulate cortex is associated with neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(10):1082–1087. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316601>.
22. Selvarajah D., Heiberg-Gibbons F., Wilkinson I.D., Gandhi R., Tesfaye S. A magnetic resonance imaging volumetry study of regional brain atrophy in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes.* 2018;67(Suppl. 1):550-P. <https://doi.org/10.2337/db18-550-P>.
23. Divisova S., Vlckova E., Hnojčikova M., Skorna M., Nemeš M., Dubový P. et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(3):341–350. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x>.
24. Зиновьева О.Е., Ахмеджанова Л.Т., Остроумова Т.М., Солоха О.А., Янакаева Т.А. Ранняя диагностика вегетативной невропатии в амбулаторной практике. *Нервные болезни.* 2020;(4):69–74. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2020-12248>.
25. Zinovyeva O.E., Akhmedzhanova L.T., Ostroumova T.M., Solokha O.A., Yanakaeva T.A. Early diagnosis of autonomic neuropathy in the outpatient setting. *Nervous Diseases.* 2020;(4):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2020-12248>.
26. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain.* 2015;138(Pt 1):43–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>.
27. Gibbons C.H. Treatment induced neuropathy of diabetes. *Auton Neurosci.* 2020;226:102668. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102668>.
28. Максимова Н., Мошенина С. Диабетическая нейропатия, индуцированная лечением (синдром Элленберга). *Врач.* 2018;(9):53–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-12>.
29. Maksimova N., Moshenina S. Treatment-induced diabetic neuropathy (Ellenberg syndrome). *Vrach.* 2018;(9):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-12>.
30. Bellelli A., Santi D., Simoni M., Greco C. Diabetic Neuropathic Cachexia: A Clinical Case and Review of Literature. *Life (Basel).* 2022;12(5):680. <https://doi.org/10.3390/life12050680>.
31. Мозолевикий Ю.В. *Заболівання периферическої нервної системи.* М.: МЕДпресс-інформ; 2019. 432 с.
32. Mozolevsky Yu.V. *Diseases of the peripheral nervous system.* Moscow: MEDpress-inform; 2019. 432 p. (In Russ.)
33. Gibbons C.H. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2017;17(12):127. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0960-6>.
34. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>.
35. Weisman A., Bril V., Ngo M., Lovblom L.E., Halpern E.M., Orszag A., Perkins B.A. Identification and prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e58783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058783>.
36. Andersson C., Guttertorp P., Särkkä A. Discovering early diabetic neuropathy from epidermal nerve fiber patterns. *Stat Med.* 2016;35(24):4427–4442. <https://doi.org/10.1002/sim.7009>.

34. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Строчков И.А. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):155–162. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052155>.
Avetisov S.E., Chernenkova N.A., Surnina Z.V., Akhmedzhanova L.T., Fokina A.S., Strokov I.A. Early diagnosis of diabetic polyneuropathy based on the results of corneal nerve fibers examination. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(5):155–162. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052155>.
35. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., Cohen J.A. et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72(2):185–192. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336370.51010.a1>.
36. Sharma J.K., Rohatgi A., Sharma D. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical update. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020;50(3):269–273. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2020.310>.
37. Salehi B., Berkay Yilmaz Y., Antika G., Boyunegmez Tumer T., Fawzi Mahomoodally M., Lobine D. et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>.
38. Islam M.T. Antioxidant activities of dithiol α -lipoic acid. *Bangladesh J Med Sci*. 2009;8(3):46–51. <https://doi.org/10.3329/bjms.v8i3.398>.
39. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425–1433. <https://doi.org/10.1007/BF00400603>.
40. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296–1301. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1296>.
41. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770–776. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>.
42. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>.
43. El-Nahas M.R., Elkannishy G., Abdelhafez H., Elkhamsy E.T., El-Sehrawy A.A. Oral α -Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(9):1531–1534. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200506081407>.
44. Patel K., Horak H., Tiryaki E. Diabetic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63(1):22–30. <https://doi.org/10.1002/mus.27014>.
45. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian 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).
46. Dworkin R.H., Jensen M.P., Gammaitoni A.R., Olaleye D.O., Galer B.S. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain*. 2007;8(2):118–126. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.06.005>.
47. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A., Schacht A., Tölle T., Bouhassira D. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616–2625. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.043>.
48. Zilliox L., Russell J.W. Maintaining efficacy in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: role of duloxetine. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:7–17. <https://doi.org/10.2147/DMSOTT.S4719>.
49. Marshall A., Alam U., Themistocleous A., Calcutt N., Marshall A. Novel and Emerging Electrophysiological Biomarkers of Diabetic Neuropathy and Painful Diabetic Neuropathy. *Clin Ther*. 2021;43(9):1441–1456. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.03.020>.

Информация об авторах:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; luiziana78@mail.ru

Мандра Екатерина Владимировна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; emandra97@mail.ru

Information about the authors:

Louiza T. Akhmedzhanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; luiziana78@mail.ru

Ekaterina V. Mandra, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; emandra97@mail.ru

Оптимизация ведения пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением и мигренью

Е.Н. Застенская, <https://orcid.org/0000-0003-2012-5786>, zastik26@mail.ru

Л.М. Антоненко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>, Antonenko_L_m@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Введение. Головокружение и головная боль относятся к самым частым жалобам в неврологической практике, которые значительно снижают качество жизни пациентов, поэтому разработка эффективных методов ведения пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением (ПППГ) и мигренью является актуальной задачей.

Цель. Изучить и оптимизировать типичную практику ведения пациентов с ПППГ и мигренью.

Материалы и методы. Обследовано 22 пациента в возрасте $39,3 \pm 10,2$ года с ПППГ согласно диагностическим критериям ПППГ общества Барани и мигренью. В ходе исследования использовались: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), шкала тревоги Спилбергепа (State-Trait Anxiety Inventory), клиническое отоневрологическое обследование, отоневрологический опросник, шкала оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory), видеонистагмография. После постановки диагноза пациентам было назначено комплексное лечение. Для купирования острого приступа головокружения назначались дименгидринат, а также комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг Арлеверт®, который в ряде исследований показал высокую эффективность и хорошую переносимость. Через месяц было проведено обследование пациентов в динамике.

Результаты. У пациентов с ПППГ были выявлены мигрень без ауры (54%), мигрень с аурой (14%) и вестибулярная мигрень (32%). Уровень тревоги был достоверно выше в группе пациентов с ПППГ и вестибулярной мигренью. Отмечалась умеренная выраженность головокружения во всех группах пациентов, через месяц на фоне проводимой терапии выраженность головокружения достоверно уменьшилась во всех группах. Диагнозы «ПППГ» и «вестибулярная мигрень» не были ранее установлены ни одному из обследованных нами пациентов.

Выводы. Исследование показало низкий уровень диагностики ПППГ и вестибулярной мигрени. Ведение пациентов с ПППГ и мигренью требует комплексного подхода.

Ключевые слова: головокружение, неустойчивость, персистирующее постуральное перцептивное головокружение, мигрень, коморбидность

Для цитирования: Застенская Е.Н., Антоненко Л.М. Оптимизация ведения пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением и мигренью. *Медицинский совет.* 2022;16(23):94–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-94-100>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimizing the management of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine

Ekaterina N. Zastenskaya, <https://orcid.org/0000-0003-2012-5786>, zastik26@mail.ru

Ludmila M. Antonenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>, Antonenko_L_m@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Introduction. Dizziness and headache are among the most frequent complaints in neurological practice, which significantly reduce the quality of life of patients, so the development of effective methods of managing patients with persistent postural perceptual vertigo (PPPD) and migraine is an urgent task.

Objective. To study and optimize typical management practices of patients with PPPD and migraine.

Materials and methods. Twenty-two patients aged 39.3 ± 10.2 years with PPPD and migraine according to the diagnostic criteria of the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society were examined. During the study we used Hospital Anxiety and Depression scale, Beck Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory, clinical otoneurological examination, otoneurological questionnaire, Dizziness Handicap Inventory, videonystagmography. After the diagnosis was made, the patients were prescribed a complex treatment. To relieve an acute attack of vertigo, dimenhydrinate was prescribed, as well as the combined drug cinnarizine 20 mg + dimenhydrinate 40 mg Arlevert, which in a number of studies showed high efficacy and good tolerability. One month later, the patients were examined in the dynamics.

Results. Patients with PPPD had migraine without aura (54%), migraine with aura (14%), and vestibular migraine (32%). The level of anxiety was significantly higher in the group of patients with PPPD and vestibular migraine. There was moderate severity of dizziness in all groups of patients, after one month against the background of ongoing therapy severity of dizziness significantly decreased in all groups. Diagnoses “PPPD” and “vestibular migraine” were not set beforehand in any of the examined patients.

Conclusions. The study showed a low level of diagnosis of PPPD and vestibular migraine. Management of patients with PPPD and migraine requires a complex approach.

Keywords: dizziness, instability, persistent postural perceptual vertigo, migraine, comorbidity

For citation: Zastenskaya E.N., Antonenko L.M. Optimizing the management of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-94-100>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ) – это хроническое функциональное расстройство нервной системы, характеризующееся постоянным ощущением покачивания или шаткости и/или невращательного головокружения, длящееся не менее 3 мес. (как минимум 15 дней в месяц) [1, 2]. Для PPPG характерно усиление симптомов в вертикальном положении и при воздействии провоцирующих факторов внешней среды (например, движущиеся предметы, толпа, открытое пространство) [1–5]. Определение PPPG как функционального расстройства четко отделено от вестибулярных симптомов, вызванных структурным дефицитом вестибулярной системы, а также психиатрическими заболеваниями. Функциональные расстройства рассматриваются как изменение функционирования органа, не связанное со структурным или клеточным дефицитом [3–5]. Длительное головокружение функционального характера известно уже много лет под различными терминами, среди которых «постуральная фобическая неустойчивость» и «хроническое субъективное головокружение». По инициативе общества Барани эти термины недавно получили собирательный термин «персистирующее постуральное перцептивное головокружение», который и был включен в МКБ-11 [2–5].

Диагностические критерии PPPG [2]:

1. Постоянное ощущение покачивания или шаткости и/или невращательного головокружения, длящееся не менее 3 мес. (как минимум 15 дней в месяц), иногда ежедневное.

■ Симптомы сохраняются часами, но могут колебаться по степени выраженности.

■ Симптомы не обязательно присутствуют постоянно.

2. Ощущение головокружения усугубляется при переходе в вертикальное положение, движении, а также под воздействием зрительной стимуляции (мелькание предметов вокруг, движущиеся объекты).

3. Заболевание провоцируется неврологическим, соматическим или психогенным расстройством, проявляющимся вестибулярным головокружением, расстройствами равновесия или ощущением неустойчивости.

Провоцирующие PPPG расстройства могут возникать остро, рецидивировать или персистировать.

■ Если заболевание провоцируется острым или рецидивирующим расстройством, то в дебюте проявления PPPG могут также носить эпизодический характер, становясь постоянными лишь со временем.

■ Если заболевание изначально провоцируется хроническим расстройством, то проявления PPPG сразу воспринимаются как хронические; со временем они прогрессируют и усугубляются.

4. Симптомы заболевания значимо снижают качество жизни больного и становятся причиной хронического стресса.

5. Симптомы не могут быть объяснены другими заболеваниями.

Одна из гипотез возникновения PPPG состоит в том, что мозг адаптируется к вестибулярному дефициту, становясь более зависимым от визуальной информации о самодвижении. Эта визуальная зависимость сохраняется и приводит к головокружению, когда визуальные сигналы наиболее выражены [5–12]. Другая связанная с этим гипотеза предполагает, что PPPG вызвана неспособностью системы постурального контроля правильно адаптироваться, что приводит к проблемам прогнозирования сенсорных последствий самодвижения [3, 5, 6, 8, 13]. Однако остается загадкой, почему у некоторых пациентов развивается PPPG, а у других нет, несмотря на схожие исходные данные [8]. PPPG может запускаться острым эпизодом вестибулярного головокружения, эпизодом головокружения, обусловленного преходящей соматической дисфункцией, липотимическим состоянием, а также панической атакой. При этом нарушение адаптации приводит к хронизации симптомов, хотя пусковое событие может уже исчезнуть [5, 6, 14].

Важно отметить, что PPPG – это не диагноз исключения [1, 2, 4–6]. Наличие коморбидных расстройств (структурных, метаболических или психических) не препятствует постановке диагноза «ПППГ». Напротив, PPPG встречается при многих расстройствах. Исследование Bittar R. и др. [4] показало, что 26% людей с PPPG страдают мигренозной головной болью. У пациентов с вестибулярной мигренью (BM), так же как и у пациентов с PPPG, отмечается

дисфункция восприятия пространства [15–17]. Поскольку патогенез ВМ и ПППГ до конца неизвестен, остается непонятным, имеют ли сходные клинические проявления патогенетическую связь между собой [2, 15–23].

Подбор эффективной терапии ПППГ – это сложная задача, поскольку при выборе методов терапии надо учитывать много факторов, в т. ч. наличие коморбидных расстройств. В настоящее время отсутствуют крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования эффективности методов лечения ПППГ. Ранее проведенные неконтролируемые исследования эффективности лекарственной терапии пациентов с хроническим субъективным головокружением и фобическим постуральным головокружением показали целесообразность использования ингибиторов обратного захвата серотонина [24–30]. Несколько небольших контролируемых исследований эффективности вестибулярной реабилитации и психотерапии у пациентов с хроническим субъективным головокружением и фобическим постуральным головокружением, а также проспективное исследование по лекарственной терапии против лекарственной терапии совместно с психотерапией и вестибулярной реабилитацией показали преимущество комплексного подхода в лечении этого заболевания [24, 31–34]. Избегающее поведение, навязчивые мысли, страхи и тревожный самоконтроль – это процессы, которые могут в дальнейшем сохранять симптомы и приводить к значительному дистрессу или функциональным нарушениям, поэтому комплексное лечение с учетом коморбидных заболеваний, эмоционального состояния пациента служит наиболее эффективным методом устранения имеющихся симптомов [2, 34–38].

Цель – изучение типичной практики ведения пациентов с ПППГ и мигренью и ее оптимизация.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 22 пациента с ПППГ и мигренью: 21 (95,4%) женщина и 1 (4,6%) мужчина, средний возраст составил $39,3 \pm 10,2$ года. Все пациенты были разделены на три группы: в первую группу вошли пациенты с ПППГ и мигренью без ауры, во вторую – с ПППГ и мигренью с аурой и в третью – с ПППГ и вестибулярной мигренью. В первую группу вошло 12 пациентов, из них 11 (91,6%) женщин, средний возраст которых составил $39 \pm 11,5$ года, и 1 (8,4%) мужчина в возрасте 38 лет, во вторую группу вошли 3 женщины, средний возраст $30 \pm 6,7$ года, а в третью – 7 женщин, средний возраст которых составил $49 \pm 7,7$ года (табл. 1).

Диагноз «ПППГ» был установлен на основании диагностических критериев ПППГ [2]. Мигрень с аурой и без ауры, а также критерии вестибулярной мигрени были основаны на третьем издании Международной классификации расстройств головной боли (ICHD), опубликованной Международным обществом головной боли (IHS). Все пациенты подписали информированное согласие.

Для исключения других причин головокружения было проведено стандартное соматическое, неврологическое и нейровестибулярное обследование. Были проведены

● **Таблица 1.** Характеристика групп пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением и мигренью

● **Table 1.** Characteristics of groups of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine

Группа	ПППГ и мигрень без ауры	ПППГ и мигрень с аурой	ПППГ и вестибулярная мигрень
Количество (%)	12 (54%)	3 (14%)	7 (32%)
Средний возраст	$39 \pm 11,5$	$30 \pm 6,7$	$49 \pm 7,7$
Половой состав, М/Ж	1/11	0/3	0/7

специфические тесты для оценки состояния вестибулярной системы: проба Хальмаги, проба с встряхиванием головы, проба Унтербергерта, проба Вальсальвы и гипервентиляционная проба. Проводили видеонистагмографию с исследованием спонтанного, установочного и позиционного нистагма. Для оценки выраженности тревоги и депрессии были использованы госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI), шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory – STAI), для оценки выраженности головокружения использовались отоневрологический опросник и шкала оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory – DHI).

Был проведен анализ информации о течении заболевания до обращения в клинику: давность головокружения, его характер и провоцирующие факторы, устанавливаемые ранее диагнозы, назначенное лечение и его эффективность. После обследования и постановки диагноза пациентам было назначено комплексное лечение, включающее ингибиторы обратного захвата серотонина, противотревожные средства, вестибулярную гимнастику. Профилактическое лечение мигрени назначалось индивидуально и могло дополнительно к антидепрессантам включать бета-блокаторы, вазобрал. Для купирования острого приступа головной боли и головокружения назначались нестероидные противовоспалительные средства, триптаны, препараты эрготамина, дименгидринат, комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг Арлеверт®. Спустя месяц все пациенты были приглашены на динамическое наблюдение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов не было выявлено нарушений при клиническом отоневрологическом обследовании и видеонистагмографии. У большинства пациентов с ПППГ при исследовании походки не выявлялись значимые нарушения устойчивости и ходьбы, однако отмечались минимальные трудности при выполнении усложненных тестов из-за умеренной осторожности.

Характеристика выраженности тревоги и депрессии

В первой группе пациентов с ПППГ и мигренью без ауры средний суммарный балл Шкалы тревоги Бека $23,8 \pm 5,2$, что соответствует средней выраженности

тревоги, средний суммарный балл Шкалы депрессии Бека $12,5 \pm 4,5$, что соответствует норме, средний суммарный балл Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (КБТ – $10,8 \pm 5,3$, КБД – $4,8 \pm 1,3$), что соответствует суб-клинически выраженной тревоге, средний суммарный балл Шкалы тревоги Спилберга (СТ – $45,2 \pm 7,4$, ЛТ – $48,3 \pm 8,1$), что соответствует среднему уровню тревоги по шкале ситуативной тревожности и высокому уровню тревоги по шкале личностной тревожности.

Во второй группе пациентов с ПППГ и мигренью с аурой (аура во всех случаях была зрительной) средний суммарный балл Шкалы тревоги Бека $25,3 \pm 5,3$, что соответствует средней выраженности тревоги, средний суммарный балл Шкалы депрессии Бека $10,6 \pm 6,7$, что соответствует норме, средний суммарный балл Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (КБТ – $12,7 \pm 4,8$, КБД – $5,1 \pm 1,4$), что соответствует клинически выраженной тревоге, средний суммарный балл Шкалы тревоги Спилберга (СТ – $39,3 \pm 7,5$, ЛТ – $48,7 \pm 7,9$), что соответствует среднему уровню тревоги по шкале ситуативной тревожности и высокому уровню тревоги по шкале личностной тревожности.

В третьей группе пациентов с ПППГ и вестибулярной мигренью средний суммарный балл Шкалы тревоги Бека $30,7 \pm 4,9$, что соответствует средней выраженности тревоги, средний суммарный балл Шкалы депрессии Бека $13,2 \pm 3,1$, что соответствует депрессии легкой выраженности, средний суммарный балл Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (КБТ – $14,9 \pm 3,9$, КБД – $6,3 \pm 1,6$), что соответствует клинически выраженной тревоге, средний суммарный балл Шкалы тревоги Спилберга (СТ – $49,3 \pm 6,9$, ЛТ – $51,4 \pm 9,4$), что соответствует высокому уровню тревоги по шкале ситуативной тревожности и высокому уровню тревоги по шкале личностной тревожности (табл. 2).

● **Таблица 2.** Выраженность тревоги и депрессии в группах пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением и мигренью

● **Table 2.** Severity of anxiety and depression in groups of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine

Группа	ПППГ и мигрень без ауры	ПППГ и мигрень с аурой	ПППГ и вестибулярная мигрень
Шкала тревоги Бека (балл)	$23,8 \pm 5,2$	$25,3 \pm 5,3$	$30,7 \pm 4,9$
Шкала депрессии Бека (балл)	$12,5 \pm 4,5$	$10,6 \pm 6,7$	$13,2 \pm 3,1$
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (тревога) (балл)	$10,8 \pm 5,3$	$12,7 \pm 4,8$	$14,9 \pm 3,9$
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (депрессия) (балл)	$4,8 \pm 1,3$	$5,1 \pm 1,4$	$6,3 \pm 1,6$
Шкала тревоги Спилберга (ситуационная тревога) (балл)	$45,2 \pm 7,4$	$39,3 \pm 7,5$	$49,3 \pm 6,9$
Шкала тревоги Спилберга (личностная тревога) (балл)	$48,3 \pm 8,1$	$48,7 \pm 7,9$	$51,4 \pm 9,4$

Как видно из приведенной таблицы, тревога по шкале Бека и ситуационная тревога по шкале Спилберга была достоверно выше в группе пациентов с ПППГ и вестибулярной мигренью.

Выраженность головокружения в группах пациентов

В первой группе средний суммарный балл Отоневрологического опросника и шкалы оценки выраженности головокружения $44,2 \pm 8,4$, что соответствует умеренной выраженности головокружения. Во второй группе средний суммарный балл Отоневрологического опросника и шкалы оценки головокружения $44,1 \pm 8,6$, что соответствует умеренному головокружению. В третьей группе средний суммарный балл Отоневрологического опросника и шкалы оценки головокружения $41,2 \pm 7,9$, что соответствует умеренному головокружению. Таким образом, достоверной разницы в выраженности головокружения в группах пациентов с ПППГ и мигренью без ауры, мигренью с аурой и вестибулярной мигренью получено не было. При повторном осмотре через месяц отмечалась положительная динамика – достоверно уменьшилась выраженность головокружения во всех группах пациентов (табл. 3).

Таким образом, было отмечено достоверное уменьшение выраженности головокружения во всех группах пациентов с ПППГ и мигренью на фоне проводимого комплексного лечения.

Длительность заболевания и ошибочные диагнозы, с которыми наблюдались пациенты до проведенного обследования

Длительность ПППГ у пациентов с ПППГ и мигренью без ауры составляла от 3 мес. до 6 лет, в группе с ПППГ и мигренью с аурой – от 4 до 9 мес. и в группе с ПППГ и вестибулярной мигренью – от 1 до 6 лет. Патогномоничную терапию пациенты ранее не получали. Длительность мигрени без ауры составляет от 1 до 43 лет, вестибулярной мигрени – от 19 до 39 лет, мигрени с аурой – от 12 до 18 лет. Частота приступов головной боли в 1-й группе составила от 1 раза в 6 мес. до ежедневных, во второй группе – от 1 раза в 6 мес. до 1 раза в месяц и в третьей группе – от 1 раза в 4–6 мес. до ежедневных.

Несмотря на характерные клинические проявления ПППГ и вестибулярной мигрени, эти диагнозы не были

● **Таблица 3.** Выраженность головокружения в группах пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением и мигренью до и после лечения (средний суммарный балл Отоневрологического опросника и шкалы оценки головокружения)

● **Table 3.** Dizziness severity in groups of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine before and after treatment (mean total score of the Otoeurological Questionnaire and Dizziness Rating Scale)

Группа	Выраженность головокружения до лечения	Выраженность головокружения после лечения
ПППГ и мигрень без ауры	$44,2 \pm 8,4$	$29,3 \pm 5,8$
ПППГ и мигрень с аурой	$44,1 \pm 8,6$	$32,7 \pm 6,2$
ПППГ и вестибулярная мигрень	$41,2 \pm 7,9$	$26,8 \pm 4,9$

установлены ни одному из обследованных нами пациентов. Головокружение расценивалось как следствие других заболеваний. Направительные диагнозы пациентов, включенных в исследование, приведены в *табл. 4*.

В 59% случаев пациенты с ПППГ и мигренью лечились амбулаторно с диагнозом «цереброваскулярное заболевание»: хроническая ишемия мозга, вертебрально-базилярная недостаточность. В 22,7% головокружение расценивалось как проявление нестабильности шейного отдела позвоночника, в 18,3% – как проявление синдрома вегетативной дистонии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что среди различных форм мигрени у пациентов с ПППГ чаще встречается мигрень без ауры, которая была выявлена у 54%, второй по частоте встречаемости при ПППГ была вестибулярная мигрень – 32%, мигрень с аурой была коморбидным расстройством при ПППГ в 14%. Такое распределение частоты встречаемости различных форм мигрени при ПППГ, возможно, обусловлено большей распространенностью мигрени без ауры и вестибулярной мигрени в популяции, чем мигрени с аурой [18, 23]. Во всех трех группах были выявлены тревожные расстройства, которые в свою очередь являются коморбидными как ПППГ, так и мигрени. ПППГ чаще, чем другие вестибулярные состояния, связано с психогенными факторами, такими как тревожность и паническое расстройство [39–42]. Психиатрические факторы могут играть решающую роль в инициировании, поддержании и/или обострении вестибулярных нарушений. Последовательность появления симптомов варьирует. Пациенты могут иметь анамнез острых или хронических вестибулярных нарушений, таких как ДППГ или болезнь Меньера, а затем после головокружения возникают тревожные расстройства. С другой стороны, пациенты могут сначала обратиться с первичными тревожными расстройствами, такими как паническое расстройство или генерализованное тревожное расстройство, с последующим возникновением головокружения [43–48]. Более того, тревожность – часто наблюдаемый симптом при множестве вестибулярных расстройств, таких как вестибулярная мигрень, ДППГ, болезнь Меньера и ПППГ. Это предполагает, что любая вестибулярная дисфункция может вызвать тревожное расстройство [49]. Вероятно, существует взаимная и само-

воспроизводящаяся связь между ними, когда головокружение и постуральная нестабильность приводят к тревоге из-за страха падения и тошноты, а состояние повышенной тревожности вызывает больше симптомов головокружения [8, 9, 39, 40, 48–51]. В нашем исследовании был выявлен достоверно больший уровень тревоги в группе пациентов с ПППГ и вестибулярной мигренью, чем в группах пациентов с ПППГ и мигренью без ауры и с аурой. Эти данные согласуются с результатами работы, опубликованной в 2017 г., в которой было продемонстрировано, что пациенты с вестибулярной мигренью имели более высокий балл по шкалам тревоги и агорафобии, чем пациенты с мигренью без вестибулярных проявлений и здоровые добровольцы [52]. Высокий уровень тревоги приводит к худшему прогнозу у пациентов с ПППГ [3, 51], в связи с чем подчеркивается важность одновременного лечения симптомов тревоги и симптомов головокружения [53].

Принципы терапии ПППГ включают: когнитивно-поведенческую терапию, вестибулярную реабилитацию и назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [4, 5, 14, 40, 54]. Обучение пациентов имеет важную роль. Привычки здорового образа жизни, такие как гигиена сна, физические упражнения и сбалансированная диета, также могут помочь уменьшить беспокойство и улучшить общее психическое здоровье, что, в свою очередь, может помочь вывести пациентов из цикла дезадаптации ПППГ [40, 54, 55]. В качестве лечения коморбидной мигрени применяются: изменение образа жизни, диетические корректировки, медикаментозная терапия, вестибулярная гимнастика и мероприятия, которые улучшают восприятие пространственной ориентации, например пинг-понг или танцы. Отдельных рекомендаций для лечения вестибулярной мигрени не разработано, лечение этого заболевания включает купирование приступа вестибулярной мигрени, где показана эффективность триптанов, в частности суматриптана, золмитриптана [17–19, 53]. Для купирования острого приступа головокружения также может использоваться дименгидринат натрия и низкодозовый комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг (Арлеверт®). Это препарат с двойным механизмом действия, обусловленным входящими в состав компонентами, которые усиливают действие друг друга. Циннаризин оказывает преимущественное влияние на рецепторный отдел вестибулярного анализатора за счет блокады кальциевых каналов, он снижает приток кальция в волосковые клетки вестибулярного аппарата, уменьшая чувствительность волосковых клеток к вестибулярным стимулам [56–58]. Дименгидринат обладает антигистаминным и холинолитическим действием и работает на уровне центральных отделов вестибулярной системы [56–58]. Проведенные исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость низкодозового комбинированного препарата циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг (Арлеверт®) у пациентов с вестибулярным головокружением центрального и/или периферического генеза. Комбинированный препарат достоверно эффективнее снижал выраженность

● **Таблица 4.** Ошибочные диагнозы у пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением

● **Table 4.** Misdiagnoses in patients with persistent postural perceptual dizziness

Диагноз	Число больных (%)
Хроническая ишемия мозга	8 (36,3%)
Вертебрально-базилярная недостаточность	5 (22,7%)
Нестабильность шейного отдела позвоночника	5 (22,7%)
Синдром вегетативной дистонии	4 (18,3%)

головокружения по сравнению с плацебо или отдельно назначаемыми циннаризином и дименгидрином в более высоких дозах 50 и 100 мг соответственно. При этом несерьезные нежелательные явления в виде сонливости/усталости, сухости во рту, тошноты и головной боли отмечались только у 4,2%, а серьезного ухудшения состояния здоровья не было отмечено ни у одного пациента [56, 57]. В профилактических схемах используются те же группы препаратов, что и для других форм мигрени. Назначение комплексного лечения пациентам с ПППГ и мигренью привело к достоверному уменьшению выраженности головокружения во всех группах пациентов уже через 1 мес. лечения.

Был выявлен низкий уровень диагностики ПППГ и вестибулярной мигрени врачами общей практики и неврологами. Правильные диагнозы не были установлены ни одному из обследованных нами пациентов. При этом головокружение и головная боль в течение длительного времени расценивались врачами как следствие сосудистых заболеваний головного мозга, патологии шейного отдела позвоночника, вегетативной дисфункции. Это приводило к назначению неэффективных методов лечения, что усиливало тревогу у пациентов и ухудшало течение ПППГ и мигрени.

ВЫВОДЫ

Таким образом, к самым частым коморбидным заболеваниям у пациентов с ПППГ относятся мигрень и тревожное расстройство, которые необходимо своевременно диагностировать и лечить. Низкий уровень диагностики ПППГ и вестибулярной мигрени, выбор неправильной тактики ведения пациентов способствуют усилению тревоги и головокружения. Большое значение имеет подбор адекватной терапии острых приступов периферического и центрального головокружения, которые могут служить как пусковыми, так и поддерживающими факторами ПППГ. Высокую эффективность в лечении головокружения периферического, центрального и смешанного генеза показал низкодозовый комбинированный препарат, содержащий циннаризин 20 мг и дименгидрилат 40 мг (Арлеверт®) [56–58]. Учитывая значительное психосоциальное воздействие симптомов у пациентов с ПППГ и мигренью, важно выбирать методы лечения с учетом особенностей течения заболевания, исходя из потребностей пациента [12].



Поступила / Received 28.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2022

Принята в печать / Accepted 15.11.2022

Список литературы / References

1. Staab J.P. Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Semin Neurol.* 2017;40(1):130–137. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402736>.
2. Staab J.P., Eckhardt-Henn A., Horii A., Jacob R., Strupp M., Brandt T., Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res.* 2017;27(04):191–208. <https://doi.org/10.3233/VES-170622>.
3. Brandt T. Phobic postural vertigo. *Neurology.* 1996;46:1515–1519. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.6.1515>.
4. Bittar R. Clinical characteristics of patients with persistent postural – perceptual dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(3):276–282. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.08.012>.
5. Антоненко Л.М., Застенская Е.Н. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):136–140. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-136-140>. Antonenko L.M., Zastenskaya E.N. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):136–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-136-140>.
6. Balaban C., Furman J., Staab J. Threat Assessment and Locomotion: Clinical Applications of an Integrated Model of Anxiety and Postural Control. *Semin Neurol.* 2013;33(03):297–306. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356462>.
7. Bronstein A.M. Visual vertigo syndrome: clinical and posturography findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(05):472–476. <https://doi.org/10.1136/jnnp.59.5.472>.
8. Powell G., Derry-Sumner H., Rajenderkumar D., Rushton S., Sumner P. Persistent postural perceptual dizziness is on a spectrum in the general population. *Neurology.* 2020;94:1–10. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009373>.
9. Cousins S., Kaski D., Cutfield N., Arshad Q., Ahmad H., Gresty M. et al. Predictors of clinical recovery from vestibular neuritis: a prospective study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4:340–346. <https://doi.org/10.1002/actn.3386>.
10. Cousins S., Cutfield N., Kaski D., Palla A., Seemungal B., Golding J. et al. Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e105426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105426>.
11. Gueraz M., Yardley L., Bertholon P., Pollak L., Rudge P., Gresty M.A., Bronstein A.M. Visual vertigo: symptom assessment, spatial orientation and postural control. *Brain.* 2001;124:1646–1656. <https://doi.org/10.1093/brain/124.8.1646>.
12. Schniepp R., Wuehr M., Huth S., Pradhan C., Brandt T., Jahn K. Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input. *J Neurol.* 2014;261:738–746. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7259-1>.
13. Brandt T., Dieterich M. Phobischer Attacken Schwankschwindel, ein neues Syndrom? *Munch Med Wochenschr.* 1986;128:247–250. https://doi.org/10.1007/978-3-662-13375-0_5.
14. Axer H., Finn S., Wassermann A., Guntinas-Lichius O., Klingner C.M., Witte O.W. Multimodal treatment of persistent postural-perceptual dizziness. *Brain Behav.* 2020;10(12):e01864. <https://doi.org/10.1002/brb3.1864>.
15. Staab J.P., Ruckenstein M.J. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:170–176. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.2.170>.
16. Zhao X.Q. More clinical thoughts for diagnosis and treatment of vertigo/dizziness. *Chin J Med.* 2016;55:745. [In Chinese] <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.10.001>.
17. Eggers S., Neff B., Shepard N., Staab J. Comorbidities in vestibular migraine. *J Vestib Res.* 2014;24(5–6):387–395. <https://doi.org/10.3233/VES-140525>.
18. Coebergh J.C. Vestibular migraine and persistent postural-perceptual dizziness. *BMJ.* 2019;366:l5435. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5435>.
19. Huang T.C., Wang S.J., Kheradmand A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. *Cephalalgia.* 2020;40(1):107–121. <https://doi.org/10.1177/0333102419869317>.
20. Abu-Arafah I., Russell G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: A population-based study. *Cephalalgia.* 1995;15:22–25. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1501022.x>.
21. Akerman S., Holland P.R., Goadsby P.J. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12:570–584. <https://doi.org/10.1038/nrn3057>.
22. Halberstadt A.L., Balaban C.D. Organization of projections from the raphe nuclei to the vestibular nuclei in rats. *Neuroscience.* 2003;120:573–594. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00952-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00952-1).
23. 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).
24. Jacob R.G., Lilienfeld S.O., Furman J.M.R., Durrant J.D., Turner S.M. Panic disorder with vestibular dysfunction: further clinical observations and description of space and motion phobic stimuli. *J Anxiety Dis.* 1989;3:117–130. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.4.503>.
25. Egger S., Luxon L.M., Davies R.A., Coelho A., Ron M.A. Psychiatric morbidity in patients with peripheral vestibular disorder: clinical and neuro-otological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:383–387. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.5.383>.
26. Pratt R.T.C., McKenzie W. Anxiety states following vestibular disorders. *Lancet.* 1958;2:347–349. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(58\)90262-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(58)90262-9).

27. Lilienfeld S.O., Jacob R.G., Furman J.M.R. Vestibular dysfunction followed by panic disorder with agoraphobia. *J Nerv Ment Dis.* 1988;177:700–701. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.6.1515>.
28. Page M.G.R., Gresty M.A. Motorist's vestibular disorientation syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48:729–735. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.8.729>.
29. Marks I.M. Space "phobia": a pseudo-agoraphobic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44:387–391. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12911>.
30. Huppert D., Kunihiro T., Brandt T. Phobic postural vertigo (154 patients): its association with vestibular disorders. *J Audiol Med.* 1995;4:97–103. Available at: <https://keio.pure.elsevier.com/en/publications/phobic-postural-vertigo-154-patients-its-association-with-vestibu>.
31. Balaban C.D., Jacob R.G. Background and history of the interface between anxiety and vertigo. *J Anxiety Disord.* 2001;15(1–2):27–51. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(00\)00041-4](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(00)00041-4).
32. Kornhuber H.H. For the differential diagnosis of dizziness. *Arch Otorhinolaryngol.* 1976;212:339–349. <https://doi.org/10.1007/BF00453683>.
33. Roseli S., Eliane M. Clinical characteristics of patients with persistent postural and perceptual dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(3):276–282. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.08.012>.
34. Brandt T., Huppert D., Dieterich M. Phobic postural vertigo: a first follow-up. *J Neurol.* 1994;241(4):191–195. <https://doi.org/10.1007/BF00863767>.
35. Querner V., Krafczyk S., Dieterich M., Brandt T. Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance. *Neurosci Lett.* 2000;285(1):21–24. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01008-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01008-9).
36. Staab J., Ruckenstein M. Chronic Dizziness and Anxiety: effect of course of illness on treatment outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(8):675. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.8.675>.
37. Staab J., Ruckenstein M. Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety. *Laryngoscope.* 2010;113(10):1714–1718. <https://doi.org/10.1097/00005537-200310000-00010>.
38. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Мухаметова Э.Р., Есин О.Р. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4):28–33. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174128-33>.
Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Мухаметова Э.Р., Есин О.Р. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(4):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174128-33>.
39. Lee J.O., Lee E.S., Kim J.S., Lee E.B., Choi B.C., Jeong Y. et al. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(8):3340–3353. <https://doi.org/10.1002/hbm.24080>.
40. Антоненко Л.М. Психогенное головокружение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):50–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-50-54>.
Antonenko L.M. Psychogenic dizziness. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-50-54>.
41. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Лекарственная терапия периферического вестибулярного головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):106–110. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-106-110>.
Antonenko L.M., Parfenov V.A. Drug therapy for peripheral vestibular vertigo. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(1):106–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-106-110>.
42. Zhu R.T., Rompaey V., Ward B.K. The Interrelations Between Different Causes of Dizziness: A conceptual Framework for Understanding Vestibular Disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019;128(9):869–878. <https://doi.org/10.1177/0003489419845014>.
43. Guze S.B. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. (DSM-IV). *Am J Psychiatry.* 1995;152(8):1228. <https://doi.org/10.1176/aip.152.8.1228>.
44. Дюкова Г.М., Замерград М.В., Голубев В.Л., Адилова С.М., Макаров С.А. Функциональное (психогенное) головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(6):91–98. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176191-98>.
Djukova G.M., Zamergrad M.V., Golubev V.L., Adilova S.M., Makarov S.A., Functional (psychogenic) vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(6):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176191-98>.
45. Sezier A.E.I., Saywell N., Terry G., Taylor D., Kayes N. Working – age adults 'perspectives on living with persistent postural – perceptual dizziness: a qualitative exploratory study. *BMJ.* 2019;9(4):e024326. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024326>.
46. 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>.
47. Xue H., Chong Y., Jiang Z.D., Ding L., Yang S.L., Wang L. et al. Etiological analysis on patients with vertigo or dizziness. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018;98(16):1227–1230. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.008>.
48. Dieterich M., Staab J.P. Functional dizziness: From phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(1):107–113. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000417>.
49. Dieterich M., Staab J.P., Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. *Handb Clin Neurol.* 2016;139:447–468. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00037-0>.
50. Godemann F., Siefert K., Hantschke-Brüggemann M., Neu P., Seidl R., Ströhle A. What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis: anxiety or a dysfunctional vestibular organ? *J Psychiatr Res.* 2005;379:529–534. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.12.006>.
51. Heinrichs N., Edler C., Eskens S., Mielczarek M.M., Moschner C. Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder. *Psychosom Med.* 2007;69:700–707. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318151a4dd>.
52. Kutay Ö., Akdal G., Keskinoglu P., Balci B.D., Alkin T. Vestibular migraine patients are more anxious than migraine patients without vestibular symptoms. *J Neurol.* 2017;264(1):37–41. <https://doi.org/doi:10.1007/s00415-017-8439-6>.
53. Staab J.P. Chronic subjective dizziness. *Continuum (Minneapolis).* 2012;18(5):1118–1141. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000421622.56525.58>.
54. Bisdorff A., Von Brevin M., Lempert T., Newman-Toker D.E. Classification of vestibular symptoms: towards an International Classification of Vestibular Disorders. *J Vestib Res.* 2009;19(1–2):1–13. <https://doi.org/10.3233/VES-2009-0343>.
55. Staab J.P., Ruckenstein M.J. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(02):170–176. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.2.170>.
56. Kessler L., Bogner-Steinberg I., Baumann W., Skurczynski W. Treatment of vestibular vertigo: comparison of a fixed combination of cinnarizine 20mg and dimenhydrinate 40 mg with the 2.5-fold higher dosed active drugs in monotherapy. A prospective, randomized, reference-controlled, two-center, double-blind study. *Arch Sensol Neurotol Sci Pract.* 2012;7:1–13. <https://doi.org/10.2165/11588920-000000000-00000>.
57. Pytel J., Nagy G., Toth A., Spellenberg S., Schwarz M., Repassy G. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Ther.* 2007;29(1):84–98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.01.010>.
58. Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotný 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 Invest.* 2005;25:377–389. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.

Информация об авторах:

Застенская Екатерина Николаевна, аспирант, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; zastik26@mail.ru

Антоненко Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; Antonenko_l_m@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Ekaterina N. Zastenskaya, Postgraduate Student, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; zastik26@mail.ru

Lyudmila M. Antonenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; Antonenko_l_m@staff.sechenov.ru

Соматические маски тревожного расстройства и возможности терапии

Р.Г. Есин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

Д.Х. Хайбуллина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

² Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

Тревожные расстройства часто встречаются в практике врачей всех специальностей и вызывают затруднения в постановке диагноза, что связано с многообразием клинических проявлений. Традиционно тревожные расстройства рассматриваются в рамках неврозов и включают в себя такие состояния, как расстройства адаптации, генерализованное тревожное расстройство, ряд соматоформных расстройств. В статье даны разграничения понятий «тревога», «тревожность» и «тревожные расстройства». Необходимо отметить, что тревожные расстройства невозможно рассматривать в отрыве от понятия «стресс». Хронические стрессовые ситуации усугубляют развитие соматической патологии, в том числе и неврологической, или способствуют ему. Соматические проявления тревожных расстройств многообразны и затрагивают все органы и системы: кардиалгии, тахикардия, нарушения ритма сердечных сокращений, гипервентиляционный синдром, абдоминалгии, синдром раздраженного кишечника, нейродермиты и т. д. Важно вовремя и правильно диагностировать генерализованное тревожное расстройство, которое встречается как изолированно (пограничная психиатрия), так и у пациентов с различной соматической патологией, и основным ее проявлением является генерализованная стойкая тревога, не обусловленная и не ограниченная какими-либо внешними обстоятельствами, сопровождающаяся вегетативными моторными проявлениями. Диагностические критерии генерализованного тревожного расстройства также представлены в статье. Для выявления и объективизации симптомов тревоги в практической деятельности целесообразно пользоваться специальными опросниками: госпитальной шкалой тревоги и депрессии, шкалой тревоги Гамильтона, шкалой ситуативной и личностной тревожности Спилберга – Ханина. В статье представлен клинический случай пациентки с тревожным расстройством. Разобрана клиническая картина и тактика ведения пациентки. Добавление этифоксина к терапии позволило в короткие сроки купировать клинические проявления тревожного расстройства.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, стресс, генерализованное тревожное расстройство, соматические проявления тревожного расстройства, этифоксин

Для цитирования: Есин Р.Г., Хайбуллина Д.Х. Соматические маски тревожного расстройства и возможности терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Somatic masks of anxiety disorder and therapy opportunities

Radiy G. Esin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

Dina Kh. Khaibullina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

¹ Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

Abstract

Anxiety disorders are often found in the practice of doctors of all specialties and cause difficulties in making a diagnosis, which is associated with a variety of clinical manifestations. Traditionally, anxiety disorders are considered within the framework of neuroses and include conditions such as adjustment disorders, generalized anxiety disorder, and a number of somatoform disorders. The article gives a distinction between the concepts of “anxiety” and “anxiety disorders”. It should be noted that anxiety disorders cannot be considered in isolation from the concept of “stress”. Chronic stressful situations exacerbate or contribute to the development of somatic pathology, including neurological. The somatic manifestations of anxiety disorders are diverse and affect all organs and systems: cardialgia, tachycardia, heart rhythm disturbances, hyperventilation syndrome, abdominalgia, irritable bowel syndrome, neurodermatitis, etc. It is important to timely and correctly diagnose generalized anxiety disorder, which occurs both in isolation (borderline psychiatry) and in patients with various somatic pathologies and its main manifestation is generalized, persistent anxiety, not caused and not limited by any external circumstances, accompanied by autonomic, motor manifestations. Diagnostic criteria for generalized anxiety disorder are also presented in the article.

To identify and objectify symptoms of anxiety in practice, it is advisable to use special questionnaires: the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Hamilton Anxiety Scale, the Spielberger-Khanin Situational and Personal Anxiety Scale. The article presents a clinical case of a patient with anxiety disorder. The clinical picture and tactics of managing the patient are analyzed. The addition of etifoxine to therapy made it possible to stop the clinical manifestations of anxiety disorder in a short time.

Keywords: anxiety, anxiety disorders, stress, generalized anxiety disorder, somatic manifestations of anxiety disorder, etifoxine

For citation: Esin R.G., Khaibullina D.Kh. Somatic masks of anxiety disorder and therapy opportunities. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(23):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства тревожного спектра часто встречаются в общемедицинской практике (до 10%), и врачи, независимо от своей специализации, ежедневно сталкиваются с подобными пациентами [1]. Расстройства, связанные с тревогой, вносят значительный вклад в глобальное бремя болезней и приводят к существенным расходам на здравоохранение. Исследование В. Bandelow и S. Michaelis (2015) показало, что тревожными расстройствами (ТР) в течение жизни страдает каждый 3-й житель развитых стран, при этом женщины более подвержены тревоге [2]. Многообразие клинических проявлений ТР приводит к затруднениям при постановке диагноза, назначению необоснованных диагностических процедур и неправильной тактике ведения пациента.

ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Необходимо разграничить термины «тревога», «тревожность», «тревожное расстройство». Под термином «тревога» понимается волнение, внутреннее беспокойство, напряженность, ожидание серьезных негативных последствий. Другое определение тревоги подразумевает эмоциональное состояние, возникающее в ситуации неопределенной опасности и проявляющееся в ожидании неблагоприятного развития событий. Таким образом, тревога – психологически понятная реакция, адекватная сложной жизненной ситуации индивида. Традиционно выделяют физиологическую тревогу, которая связана с появлением или развитием угрожающей ситуации, и патологическую тревогу, не связанную с реальной угрозой. Физиологическая тревога обусловлена внешними факторами, усиливается в соответствии с развитием ситуации, и продолжительность ее напрямую зависит от длительности и наличия травмирующего фактора. Физиологическую тревогу можно рассматривать как адаптивную, направленную на упреждение потенциальной угрозы. Патологическая тревога доминирует в сознании человека, характеризуется длительностью, как правило, более 4 нед., выраженность ее проявлений не соответствует ситуации и связана с внутренними причинами, но может провоцироваться внешними

обстоятельствами. Патологическая тревога блокирует принятие конструктивного решения проблемы. Другое широко распространенное понятие – «тревожность». Это индивидуальная психологическая, личностная особенность, проявляющаяся в склонности человека часто переживать сильную тревогу по относительно малым поводам. И, наконец, ТР, которые являются психопатологическими синдромами при невротических, связанных со стрессом или другими состояниями, личностных и других более тяжелых расстройствах.

С точки зрения физиологии тревожность, будучи реактивным состоянием, подготавливает организм к борьбе. При этом наблюдается изменение работы сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления, учащение ритма сердечных сокращений), угнетается деятельность желудочно-кишечного тракта, усиливается кровоснабжение мышц и т. д., т. е. происходит подготовка организма к активной деятельности. В случаях, когда стрессовая ситуация разрешается в короткие сроки, все показатели возвращаются к исходным для индивидуума. В тех же случаях, когда воздействие стрессоров сохраняется длительно, начинают формироваться разнообразные соматические расстройства, что связано с широким спектром физиологических изменений, сопровождающих состояние тревожности.

ТР традиционно рассматриваются в рамках неврозов [3]. В настоящее время такие ТР, как паническое расстройство и генерализованное ТР (ГТР) отнесены в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра в раздел F41 «Другие ТР» (F41.0 и F41.1)¹, однако в МКБ-11² они вынесены в отдельные рубрики – 6B01 и 6B00 соответственно, что косвенно доказывает важность данных расстройств в клинической практике (табл. 1).

Группа ТР включает в себя такие состояния, как расстройства адаптации, ГТР, ряд соматоформных расстройств [4]. ГТР – выраженное беспокойство, напряженность, предчувствие неприятностей в повседневных событиях и проблемах, продолжающееся 6 мес. и более. Основным клиническим признаком ГТР является генерализованная стойкая тревога, которая не обусловлена

¹ МКБ-10, Другие тревожные расстройства (F41). Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4244>.

² ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 02/2022). Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

- **Таблица 1.** Кодирование тревожных расстройств по МКБ-11
 ● **Table 1.** ICD-11 coding for anxiety disorders

Код	Нозологическая форма
6B00	Генерализованное тревожное расстройство
6B01	Паническое расстройство
6B02	Агорафобия
6B03	Специфическая фобия
6B04	Социальное тревожное расстройство
6B05	Сепарационное тревожное расстройство
6B06	Селективный мутизм
6B0Y	Другие уточненные расстройства, вызванные тревогой или страхом
6B0Z	Расстройства, вызванные тревогой или страхом, неуточненные

и не ограничена какими-либо внешними обстоятельствами и сопровождается вегетативными моторными проявлениями. В силу того что ГТР встречается как изолированно (пограничная психиатрия), так и у пациентов с верифицированной соматической патологией (психосоматика), важно вовремя и правильно диагностировать данную патологию. Диагностические критерии ГТР (согласно МКБ-10) представлены в *табл. 2*. Для постановки диагноза ГТР необходимо наличие не менее 4 симптомов из указанного списка, при этом более одного из симптомов первой группы.

ТР невозможно рассматривать в отрыве от понятия «стресс». Хорошо известно, что затяжной или хронический стресс может усугублять развитие соматической патологии, в том числе и неврологической, или способствовать ему. Под термином «стресс» понимается ответная реакция живого организма на внутренние или внешние стрессоры или раздражители, которые вызывают нарушение гомеостаза. Воздействие стрессора активирует стресс-реализующую (катехоламины, кортикотропин-рилизинг-гормон, аргинин-вазопрессин) и стресс-лимитирующую (эндогенные опиоиды, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)) систему [5]. Дисбаланс нейромедиаторов приводит к развитию определенных клинических проявлений (*табл. 3*).

Любая стрессовая ситуация сопровождается одновременной активацией вегетативной нервной системы – как симпатического, так и парасимпатического отдела в реципрокных отношениях (симпатовагальный баланс) [6]. В норме, если все системы работают сбалансированно, развивается адекватный ответ на стрессовую ситуацию – биологически положительный стресс, что ведет к восстановлению гомеостаза. В противном случае, когда имеется пониженная активность стресс-лимитирующей системы, развивается дезадаптация, или стадия биологически негативного стресса [7]. Хронический стресс приводит к изменению нейроэндокринных реакций [8], дисфункции вегетативной нервной

- **Таблица 2.** Диагностические критерии генерализованного тревожного расстройства по МКБ-10
 ● **Table 2.** ICD-10 criteria for diagnosing generalized anxiety disorder

Категория симптомов	Клинические проявления
Первой группы	Усиленное/учащенное сердцебиение
	Потливость
	Тремор/дрожь
	Сухость во рту
В области груди и живота	Затруднения в дыхании
	Чувство удушья
	Боль или дискомфорт в груди
	Тошнота, абдоминальный дистресс
Со стороны центральной нервной системы	Головокружение, неустойчивость, обморочность
	Дереализация/деперсонализация
	Страх утраты контроля, сумасшествия
	Страх смерти
Общие	Приливы, озноб
	Онемение, чувство покалывания
Напряжения	Мышечное напряжение / боли
	Беспокойство, невозможность расслабиться
	Чувство нервозности, психического напряжения
	Ощущение кома в горле, затруднение в глотании
Другие неспецифические синдромы	Усиленная реакция на неожиданные события
	Затруднения в сосредоточении внимания
	Постоянная раздражительность
	Затрудненное засыпание из-за беспокойства

системы с возможным развитием патологических или неадекватных ответов на воздействие стрессоров, и, как следствие, у пациента появляются соматические стресс-индуцированные жалобы [9]. Среди них преобладают жалобы на боль в груди, утомляемость, головокружение, головную боль, отеки, боли в спине, одышку, бессонницу, боль в животе, онемение, импотенцию, потерю массы тела, кашель, запоры. Однако проведенные исследования показали, что органическая патология лишь в 16% случаев является причиной предъявляемых жалоб [10, 11]. При этом часть пациентов указывает на наличие тревоги или состояние стресса, а часть предъявляет только соматические жалобы.

- **Таблица 3.** Клинические проявления при дисбалансе нейромедиаторов
- **Table 3.** Clinical presentations of imbalance in neurotransmitters

Тип нарушения баланса нейромедиаторов	Клинические проявления
Снижение уровня гамма-аминомасляной кислоты	Тревога, беспокойство, озабоченность, неусидчивость, чувство оцепенелости
Снижение гамма-аминомасляной кислоты и повышение уровня глутамата и норадреналина	Повышение тонуса мышц, головные боли, невозможность расслабиться, двигательное напряжение
Понижение уровня серотонина и норадреналина	Тревога, раздражительность, страх, недовольство, усиление отрицательных эмоций
Понижение уровня норадреналина	Повышенная утомляемость после умственной нагрузки, истощаемость после минимальной нагрузки, снижение трудоспособности

Соматические проявления ТР многообразны и затрагивают все органы и системы. С точки зрения пациента и врача наиболее грозными и значимыми являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы – так называемые кардионеврозы: кардиалгии, тахикардия, нарушения ритма сердечных сокращений, опасения относительно своей жизни в связи с развитием угрожающей сердечно-сосудистой патологии [12]. Необходимо отметить, что вариабельность сердечного ритма служит показателем адекватной работы вегетативной нервной системы и имеет высокую диагностическую ценность не только как показатель кардиологических проблем у пациента, но как предиктор развития ишемического инсульта [13–15]. ТР, с одной стороны, может выступать в качестве запускающего фактора острых нарушений мозгового кровообращения, с другой – у 18–25% пациентов, уже перенесших их, развивается постинсультное ТР или депрессия [16, 17]. Безусловно, постинсультная депрессия и тревога ухудшают прогноз, что связано не только со снижением приверженности пациента к лечению и модификации образа жизни, но и с продолжающимися и увеличивающимися нарушениями гомеостаза.

Другим распространенным вариантом органического невроза является гипервентиляционный синдром, при котором на фоне повышенного уровня тревоги у пациента развиваются пароксизмальные состояния нехватки воздуха, удушья с ощущением невозможности сделать полный вдох, необходимостью «наполнить легкие кислородом», зевотой и поперхиванием. Нередкое проявление ТР – абдоминалгии и нарушение моторной функции кишечника, что проявляется в виде запоров (примерно в 50% случаев), диарея и смешанные варианты встречаются одинаково часто [18]. Клинические проявления в форме кожного зуда могут наблюдаться при ТР. Пациенты описывают такой зуд как диффузное ощущение жжения, напряжения, распырения или стягивания [19] и считают его симптомом контактного или аллергического заболевания, по поводу которых проводят длительное и зачастую безуспешное лечение.

Таким образом, клинические проявления ТР весьма разнообразны и имеют соматовегетативную и психическую составляющую, что необходимо учитывать в диагностике и подборе терапии. С целью выявления и объективизации симптомов тревоги в практической деятельности

целесообразно пользоваться специальными опросниками: госпитальной шкалой тревоги и депрессии, шкалой тревоги Гамильтона, шкалой ситуативной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина [20, 21].

В качестве иллюстрации важности диагностики и своевременной коррекции ТР приводим описание клинического наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 36 лет, образование высшее, менеджер по персоналу, замужем, имеет двух детей 12 и 16 лет. С детства росла тревожным ребенком, «переживающим за все». Тревожность усиливалась накануне экзаменов в школе и институте, сопровождалась нарушением сна, тремором рук. Часто на фоне стрессоров возникала рвота и головная боль с клиническими характеристиками эпизодической головной боли напряжения. Обращалась за медицинской помощью, диагнозы «дискинезия желчевыводящих путей», «церебральная ангиодистония», «синдром вегетативной дистонии». Принимала успокоительные чаи, биологически активные добавки, которые оказывали умеренный положительный эффект. Считает, что ее тревожность в то время оказывала незначительное влияние на качество жизни.

Вышла замуж в 19 лет, семейная жизнь спокойная, семейные конфликты случаются редко, в основном обусловлены учебой и воспитанием детей. Каких-либо значимых проблем со здоровьем до 30 лет не испытывала, занималась с 20 лет йогой, «которая гармонизировала внутренний мир и спасала от тревожных мыслей». В 30-летнем возрасте получила повышение по службе – назначена менеджером по персоналу. Работа интересная, нравится работать с людьми, проводить тренинги, анализировать конфликтные ситуации, способствовать персональному росту сотрудников.

Два года назад после конфликтной ситуации с сотрудниками компании получила предупреждение о частичном служебном несоответствии, которое считала несправедливым. В то же время у старшего сына ухудшилась успеваемость в школе вследствие недопонимания с педагогами. Обе ситуации сильно переживала, появились нарушения сна: долго не могла уснуть, часто просыпалась во время сна, просыпалась рано утром и не могла уснуть до звонка будильника.

Принимала успокоительные чаи, витамины, предписанные ноотропы с незначительным временным эффектом. Нарушился аппетит, из-за чего похудела на 7 кг, стали часто беспокоить изжога, боль в эпигастрии, не зависящая от приема пищи, частая отрыжка воздухом. Проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия – эрозивный гастрит. Принимала ингибиторы протонного насоса и антациды – временное уменьшение изжоги. Прокинетики не принимала из-за развития на фоне их приема синдрома беспокойных ног. Через 3 мес. конфликт по службе был исчерпан, руководство принесло извинения, однако тревога о возможном повторе значимой психотравмирующей ситуации осталась. Примерно через 6 мес. заметила, что каждое утро при планировании рабочего дня возникало ощущение тяжести в голове, а на работе появлялась стягивающая боль «по типу обруча», сопровождающаяся ощущением тошноты, которую пыталась уменьшить массажем головы, упражнениями, но без хорошего эффекта. Несмотря на головную боль, исполняла служебные обязанности, но с большим трудом. Чуть позже присоединилось постоянное ощущение скованности мышц шеи и надплечий, постоянное желание растянуть мышцы, массировать их.

Стала испытывать трудности в профессиональной деятельности: сложности с концентрацией внимания при разговоре, удержанием темы беседы, забывчивость, хотя ранее отличалась хорошим запоминанием всех деталей профессиональной деятельности, даже отдаленных. Появилась выраженная астения (усталость) при выполнении обычной работы через 2–3 ч, с трудом дожидаясь окончания рабочего дня. Трудности в профессиональной деятельности усиливали головную боль. Стала раздражаться по пустякам, что вызывало усугубление тревоги, так как затруднилось понимание в семье. Понимала, что «теряет лицо», если раздражительность проявляется на работе.

Обратилась за консультацией к психотерапевту, пациентке был рекомендован амитриптилин 25 мг вечером. После приема первой таблетки была выраженная сонливость, трудности с концентрацией внимания в течение суток, после чего отказалась от приема всех рекомендуемых препаратов, опасаясь повторения подобного эпизода.

6 мес. назад на работе случился приступ, проявившийся внезапным усилением тревоги, ощущением нехватки воздуха («думала, что сейчас задохнусь и умру»), тахикардией, гипергидрозом, тремором рук. На фоне гипервентиляции развилось кратковременное нарушение сознания с клоническими гиперкинезами рук и ног.

Бригадой скорой помощи доставлена в дежурное неврологическое отделение. Произведена капельная инфузия диазепама 5 мг на 100,0 мл изотонического раствора хлорида натрия и 25%-й сернокислой магнезии 10,0 мл на 100,0 мл изотонического раствора хлорида натрия. Симптоматика купирована, выставлен диагноз «паническая атака», пациентка отпущена домой с рекомендацией лечения у невролога или психотерапевта (психиатра).

Консультирована через 3 дня после панической атаки. Анамнез изложен выше. Пациентка отметила, что после инфузий в приемном покое ночью «спала как никогда глубоко», но через сутки симптоматика постепенно стала возвращаться, в связи с чем обратилась за консультативной помощью. Рутинные исследования (анализы крови, электроэнцефалограмма, офтальмоскопия, магнитно-резонансная томография головного мозга, электрокардиограмма (синусовая тахикардия), ультразвуковое исследование сердца) патологии не выявили. В неврологическом статусе симптомов и признаков патологии центральной и периферической нервной системы не обнаружено.

Легкий симметричный тремор пальцев рук, частые глубокие вдохи (объясняет потребностью «продышаться»), тахикардия 98 уд/мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Проведено тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [22, 23], оценка усталости по русскоязычному варианту шкалы оценки усталости (Fatigue Assessment Scale – FAS)³ [24], оценка ночного сна по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна [25].

По шкале тревоги HADS (максимальный балл тревоги – 21, пороговое значение – 7 баллов) пациентка набрала 14 баллов, по шкале депрессии (максимальный балл депрессии – 21, пороговое значение – 7 баллов) – 7 баллов. По шкале усталости FAS (максимальный балл усталости – 50, пороговый балл – 21, значимая динамика – 4 балла) пациентка набрала 38 баллов, по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна (максимальный балл хорошего сна – 30 баллов) пациентка набрала 15 баллов.

Пациентке выставлен диагноз ГТР (по критериям МКБ-11⁴) с психосоматическими симптомами, рекомендован этифоксин (Стрезам) по 50 мг вечером для оценки индивидуальной переносимости. После двух приемов доза увеличена до 50 мг утром и вечером для оценки дневной сонливости. Прием в течение двух дней не сопровождался дневной сонливостью, после чего доза была увеличена до 100 мг утром и вечером. Эту дозировку пациентка принимала в течение 6 нед., после чего была проведена повторная клиническая оценка. По шкале тревоги HADS пациентка набрала 7 баллов, по шкале депрессии – 6 баллов, по FAS – 27 баллов, по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна – 24 балла.

Пациентка отметила полное устранение изжоги и отрыжки воздухом, что значительно сказалось на понимании правильности лечения. Также отмечено снижение частоты сердечных сокращений при случайных измерениях. Значительно укоротилось время засыпания, уменьшилась частота ночных пробуждений и ранних утренних пробуждений. Чувство скованности мышц шеи и надплечий устранилось почти полностью, напоминая о себе только

³ Шкала оценки усталости: Fatigue Assessment Scale (FAS). Режим доступа: https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/679743_FAS_Russian.pdf.

⁴ 6B00 Generalised anxiety disorder. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1712535455>.

при длительных статических нагрузках. Планирует возобновить занятия йогой, которые прекратила два года назад из-за невозможности должным образом концентрироваться на выполняемых упражнениях. Пациентке рекомендован повторный курс лечения Стрезамом до полного устранения симптомов и прием препаратов магния в качестве адъювантного средства.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТР становятся все более частой медицинской и социальной проблемой [26]. Как показывает клиническая практика, трудности диагностики ТР заключаются в двух аспектах:

- 1) нежелании самого пациента признавать наличие у него тревоги или депрессии;
- 2) соматических симптомах тревоги и (или) депрессии, которые маскируют наличие расстройств настроения как для пациента, так и для врача.

Наиболее частыми соматическими симптомами ТР являются кардиоваскулярные, желудочно-кишечные, респираторные расстройства, а также хроническая боль, иммунные нарушения, заболевания кожи [27]. Одним из знаковых симптомов ТР является снижение толерантности (дизадаптация) к интеллектуальным и физическим нагрузкам.

Следует учесть, что толерантность к стрессорам генетически детерминирована [28], и лица с низкой толерантностью могут иметь ТР даже после казалось бы незначительных стрессорных ситуаций. В описанном клиническом наблюдении у пациентки с детства отмечались соматические проявления тревоги, которые позже проявились ГТР.

Ключевым аспектом фармакотерапии ТР является подбор препарата, обладающего хорошей эффективностью и минимумом побочных эффектов (сонливость, трудности с концентрацией внимания, увеличение риска падений, развитие зависимости, негативное влияние на когнитивные функции). Одним из таких препаратов является этифоксин (Стрезам), имеющий выраженный анксиолитический эффект, хорошую переносимость с низким числом побочных эффектов. Стрезам является анксиолитиком с двойным механизмом действия [29]. Анксиолитический эффект реализуется посредством влияния на нейрональные ГАМК-рецепторы, взаимодействуя с $\beta 2$ - или $\beta 3$ -субъединицами рецепторного комплекса ГАМК [30, 31], в отличие от бензодиазепинов, которые связываются с α - или γ -субъединицами. Дополнительная модуляция ГАМК-ергической передачи

обусловлена связыванием этифоксина с белком-транслокаторм 18 кДа (translocator protein – TSPO) внешней митохондриальной мембраны в центральной и периферической нервной системе, ранее известным как периферический бензодиазепиновый рецептор, и стимуляцией синтеза нейростероидов, которые также связываются с рецепторным комплексом ГАМК [32, 33]. Проведенные исследования, том числе рандомизированные, показали эффективность препарата в купировании симптомов тревоги наряду с благоприятным профилем безопасности [34–37]. Из побочных и нежелательных явлений при применении этифоксина необходимо отметить сонливость, которая может появиться в первые дни приема препарата и обычно исчезнуть в процессе лечения, аллергические кожные реакции, а также относящиеся к категории редко встречающихся острые реакции гиперчувствительности, гепатит, маточные кровотечения [31, 38]. Это необходимо учитывать при назначении препарата и соответствующим образом информировать пациента.

Необходимо отметить, что этифоксин потенцирует действие препаратов, угнетающих центральную нервную систему, в том числе этанола, антигистаминных средств, опиоидных анальгетиков, барбитуратов, снотворных препаратов, нейролептиков. Стрезам назначается внутрь по 50 мг 3 раза в сутки или по 100 мг 2 раза в сутки. Препарат не вызывает привыкания и синдрома отмены. Курс лечения составляет до 4–6 нед. согласно инструкции производителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТР является общемедицинской проблемой, его диагностика и назначение адекватной и безопасной фармакотерапии должны являться обязательными практическими навыками не только неврологов и психиатров, но и врачей иных специальностей, сталкивающихся в своей практике с соматическими проявлениями стресс-индуцированных расстройств. Особенностью пациента с ТР могут быть опасения относительно возможных побочных эффектов рекомендованных лекарств и ожидание быстрого эффекта, что требует, кроме тщательного подбора препарата, еще и кропотливой разъяснительной работы о сроках лечения заболевания, особенностях течения у конкретного человека и анализа всех симптомов, вызывающих беспокойство пациента.



Поступила / Received 03.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2022

Принята в печать / Accepted 30.11.2022

Список литературы / References

1. Carta M.G., Balestrieri M., Murru A., Hardoy M.C. Adjustment Disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009;5:15. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-5-15>.
2. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):327–335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>.
3. Semple D., Smyth R. *Oxford handbook of psychiatry*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2019. 1200 p.
4. Андрищенко А.В. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;(1):14–27. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_medsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_medsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_medsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_medsine/

- rasstroystva_v_obshchey_meditsine-01-2011/rasprostranennost_i_struktura_psihicheskikh_rasstroystv_v_obshchey_meditsine_. Andryushchenko A.V. Prevalence and structure of mental disorders in general medicine. *Mental Disorders in General Medicine*. 2011;(1):14–27. (In Russ.) Available at https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine-01-2011/rasprostranennost_i_struktura_psihicheskikh_rasstroystv_v_obshchey_meditsine_.
5. Пшенникова М.Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям. В: Крыжановский Г.Н. (ред.). *Дисрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов*. М.: Медицина; 2002. С. 307–328.
 - Pshennikova M.G. Stress: regulatory systems and resistance to stress damage. In: Kryzhanovsky G.N. (ed.). *Dysregulation pathology: a guide for physicians and biologists*. Moscow: Meditsina; 2002, pp. 307–328. (In Russ.)
 6. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>.
 7. Хананашвили М.М. Биологически положительный и отрицательный психогенный (информационный) стресс. В: Крыжановский Г.Н. (ред.). *Дисрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов*. М.: Медицина; 2002. С. 294–306.
 - Khananashvili M.M. Biologically positive and negative psychogenic (informational) stress. In: Kryzhanovsky G.N. (ed.). *Dysregulation pathology: a guide for physicians and biologists*. Moscow: Meditsina; 2002, pp. 294–306. (In Russ.)
 8. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flügge G., Korte S.M. et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(5):1291–1301. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>.
 9. De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>.
 10. Kroenke K., Mangelsdorff A.D. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med*. 1989;86(3):262–266. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90293-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90293-3).
 11. Tylee A., Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):167–176. <https://doi.org/10.4088/pcc.v07n0405>.
 12. Birket-Smith M., Rasmussen A. Screening for mental disorders in cardiology outpatients. *Nord J Psychiatry*. 2008;62(2):147–150. <https://doi.org/10.1080/08039480801983562>.
 13. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>.
 14. Shen M.J., Choi E.K., Tan A.Y., Lin S.F., Fishbein M.C., Chen L.S., Chen P.S. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(1):30–39. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.139>.
 15. Guan L., Collet J.P., Mazowita G., Claydon V.E. Autonomic Nervous System and Stress to Predict Secondary Ischemic Events after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Possible Implications of Heart Rate Variability. *Front Neurol*. 2018;9:90. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00090>.
 16. Campbell Burton C.A., Murray J., Holmes J., Astin F., Greenwood D., Knapp P. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2013;8(7):545–559. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00906.x>.
 17. Chun H.Y., Whiteley W.N., Dennis M.S., Mead G.E., Carson A.J. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke*. 2018;49(3):556–564. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020078>.
 18. Дороженок И.Ю. Расстройства тревожного спектра у пациентов общепсихиатрической сети: клиника и терапия. *Доктор.Ру*. 2013;(5):38–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20345444>.
 - Dorozhenok I.Yu. Clinical manifestations and treatment of anxiety-spectrum disorders in general medical practice. *Doctor.Ru*. 2013;(5):38–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20345444>.
 19. Harth W., Seikowski K., Hermes B., Gieler U. New lifestyle drugs and somatoform disorders in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008;22(2):141–149. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02507.x>.
 20. Woo A.K. Depression and Anxiety in Pain. *Rev Pain*. 2010;4(1):8–12. <https://doi.org/10.1177/204946371000400103>.
 21. Воробьева О.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. *РМЖ*. 2007;(24):1820. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Trevoghnnye_rasstroystva_v_nevrologicheskoy_praktike.
 - Vorobieva O.V. Anxiety disorders in neurological practice. *RMJ*. 2007;(24):1820. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Trevoghnnye_rasstroystva_v_nevrologicheskoy_praktike.
 22. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
 23. Андрищенко А.В., Дробизhev М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общепсихиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(5):11–18.
 - Andryushchenko A.V., Drobizhev M.Yu., Dobrovolskiy A.V. Comparative evaluation of the CES-D, BDI, and HADS(D) scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(5):11–18. (In Russ.)
 24. Arnold L.M., Bennett R.M., Crofford L.J., Dean L.E., Clauw D.J., Goldenberg D.L. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>.
 25. Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И., Ковров Г.В., Башмаков М.Ю. Фармакотерапия инсомний: роль имована. В: Александровский Ю.А., Вейн А.М. (ред.). *Расстройства сна*. СПб.: Медицинское информационное агентство; 1995. С. 56–61.
 - Levin Ya.I., Eligulashvili T.S., Posokhov S.I., Kovrov G.V., Bashmakov M.Yu. Pharmacotherapy of insomnia: the role of imovan. In: Alexandrovsky Yu.A., Wayne A.M. (eds.). *Sleep disorders*. St Petersburg: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 1995, pp. 56–61. (In Russ.)
 26. Pashazadeh Kan F., Raoofi S., Rafiei S., Khani S., Hosseinfard H., Tajik F. et al. A systematic review of the prevalence of anxiety among the general population during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*. 2021;293:391–398. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.073>.
 27. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):131–137. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>.
 - Esin R.G., Esin O.R., Khakimova A.R. Stress-induced disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(5):131–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>.
 28. Gottschalk M.G., Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):159–168. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/kdomschke>.
 29. Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А., Гришина Т.Р. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этиофоксина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):106–112. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/657>.
 - Torshin I.Yu., Gromova O.A., Semenov V.A., Grishina T.R. Systematic analysis of basic and clinical studies of etiofoxine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):106–112. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/657>.
 30. Bouillot C., Bonnefoi F., Liger F., Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etiofoxine and diazepam on [(11) C]flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett*. 2016;612:74–79. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.042>.
 31. Choi Y.M., Kim K.H. Etiofoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain*. 2015;28(1):4–10. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.1.4>.
 32. Do Rego J.L., Vaudry D., Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etiofoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120473>.
 33. Wolf L., Bauer A., Melchner D., Hallöf-Büstrich H., Stoertebecker P., Haen E. et al. Enhancing neurosteroid synthesis – relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(2):72–77. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398507>.
 34. Stein D.J. Etiofoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015;32(1):57–68. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0176-6>.
 35. Servant D., Graziani P.L., Moysé D., Parquet P.J. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etiofoxine in a double-blind controlled study. *Encephale*. 1998;24(6):569–574. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9949940/>.
 36. Nguyen N., Fakra E., Pradel V., Jouve E., Alquier C., Le Guern M.E. et al. Efficacy of etiofoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(3):139–149. <https://doi.org/10.1002/hup.757>.
 37. Micallef J., Soubrouillard C., Guet F., Le Guern M.E., Alquier C., Bruguerolle B., Blin O. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etiofoxine and lorazepam in healthy subjects [corrected]. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001;15(3):209–216. <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2001.00025.x>.
 38. Cottin J., Gouraud A., Jean-Pastor M.J., Dautriche A.D., Boulay C., Geniaux H. et al. Safety profile of etiofoxine: A French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(2):147–152. <https://doi.org/10.1111/fcp.12169>.

Информация об авторах:

Есин Радий Германович, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и мануальной терапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; профессор кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Институт фундаментальной медицины и биологии, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», Институт филологии и межкультурной коммуникации, врач-невролог, заместитель главного врача по медицинской части – руководитель терапевтического направления, Медико-санитарная часть, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; radyesin@mail.ru

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и мануальной терапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Information about the authors:

Radiy G. Esin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology and Manual Therapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; Professor of the Department of Neurology with courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Leading Researcher at the Research Laboratory "Neurocognitive Research", Institute of Philology and Intercultural Communication, Neurologist, Deputy Chief Physician for Medical Affairs – Head of Therapeutic directions, Medical and Sanitary Department, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; radyesin@mail.ru

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology and Manual Therapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

Психологический стресс и заболевания сердечно-сосудистой системы. Клинический случай

Е.Ю. Эбзеева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>, veta-veta67@mail.ru

О.Д. Остроумова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Е.В. Миронова³, <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>, e.v.mironova@mail.ru

Н.М. Долдо³, <https://orcid.org/0000-0002-0821-7373>, kolj.spb@mail.ru

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

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

³ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Резюме

В современном мире стресс занимает лидирующее место среди значимых проблем для человечества, являясь этиологическим фактором около 80% заболеваний. В качестве стрессоров, оказывающих влияние и определяющих неспецифическую реакцию организма, могут выступать социальные, физические и психологические факторы. Неспецифическая стресс-индуцированная реакция организма в большинстве случаев проявляется картиной психоэмоционального синдрома, важной составляющей которой является активация симпатической нервной системы. В условиях затянувшейся стрессовой ситуации психоэмоциональный синдром может быть проявлением стресс-индуцированной тревоги. Тревога выявляется более чем у 25% пациентов общесоматического профиля. Стресс-индуцированные реакции и тревога впоследствии могут способствовать развитию психогенной соматической патологии, в том числе сердечно-сосудистой системы. Острая или хроническая стрессовая ситуация повышает риски развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца. При наличии фоновой кардиальной патологии, стресс-индуцированные реакции способствуют ухудшению ее течения и снижают эффективность лечения. Вышеперечисленное указывает на необходимость комплексной оценки состояния пациентов общесоматического профиля. Для оценки психического статуса пациентов показано активное использование в практической медицине психометрических и психодиагностических шкал для тревоги и депрессии. При выявлении стресс-индуцированных реакций или коморбидной психопатологии показано включение в комплексную терапию психотропных препаратов, в том числе малых нейрорептиков (алимемазина). Своевременное назначение алимемазина пациентам общесоматического профиля купирует психоэмоциональные проявления, оказывает положительные соматотропные эффекты, обусловленные мультимодальным механизмом действия препарата. В представленном клиническом случае речь идет о применении алимемазина у пациентки с артериальной гипертензией, нарушениями ритма и коморбидной тревогой.

Ключевые слова: стресс, стресс-индуцированные реакции, тревога, аритмии, алимемазин

Для цитирования: Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Миронова Е.В., Долдо Н.М. Психологический стресс и заболевания сердечно-сосудистой системы. Клинический случай. *Медицинский совет*. 2022;16(23):110–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-110-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psychological stress and cardiovascular diseases: clinical case

Elizaveta Yu. Ebzeeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>, veta-veta67@mail.ru

Olga D. Ostroumova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Elena V. Mironova³, <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>, e.v.mironova@mail.ru

Nikolai M. Doldo³, <https://orcid.org/0000-0002-0821-7373>, kolj.spb@mail.ru

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

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

³ Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 84, Volokolamsk highway, Moscow, 125367, Russia

Abstract

In the modern world, stress occupies a leading place among significant problems for humanity, being an etiological factor of about 80% of diseases. Social, physical and psychological factors can act as stressors that influence and determine the non-specific response of the body. In most cases, the nonspecific stress-induced reaction of the body is manifested by the picture of psychovegetative syndrome, an important component of which is the activation of the sympathetic nervous system. In a prolonged stress situation, psychovegetative syndrome can be a manifestation of stress-induced anxiety. Anxiety is detected in more than 25% of patients with a general somatic profile. Stress-induced reactions and anxiety can subsequently contribute to the devel-

opment of psychogenic somatic pathology, including the cardiovascular pathology. Acute or chronic stress situation increases the risks of developing arterial hypertension, coronary heart disease, heart rhythm disorders. In the presence of background cardiac pathology, stress-induced reactions contribute to the deterioration of its course and reduce the effectiveness of treatment. The above indicates the need for a comprehensive assessment of the condition of patients with a general somatic profile. The active use in practical medicine of psychometric and psychodiagnostic scales for anxiety and depression is shown to assess the mental status of patients. When detecting stress-induced reactions or comorbid psychopathology, inclusion of psychotropic drugs, including antipsychotics (alimemazine), is indicated in the complex therapy. Timely administration of alimemazine in patients with a general somatic profile stops psychovegetative manifestations, has positive somatotrophic effects due to the multimodal mechanism of action of the drug. In this clinical case, the use of alimemazine in a patient with hypertension, rhythm disorders and comorbid anxiety is presented.

Keywords: stress, stress-induced reactions, anxiety, arrhythmias, alimemazine

For citation: Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Mironova E.V., Doldo N.M. Psychological stress and cardiovascular diseases: clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-110-116>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, в условиях растущей плотности стрессовой ситуации, психологический стресс становится одним из значимых, потенциально модифицируемых факторов риска развития, прогрессирования и запуска соматических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы [1–3]. Психологический стресс представляет собой негативную когнитивную и эмоциональную реакцию организма на требования окружающей среды, которые превышают способность человека справляться с ними [4]. В результате психологического стресса головной мозг активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГН) с соответствующей реакцией нейроэндокринной, иммунной систем и гемодинамическими изменениями через вегетативную нервную систему (ВНС) [5]. Универсальная реакция на стресс, в частности психологический, характеризуется повышением активности симпатической нервной системы, обеспечивающей автоматический ответ организма на воздействие стрессоров. И хотя симпатическая нервная система эволюционно использовалась в ситуациях, угрожающих жизни, современная повседневная жизнь и психическое состояние человека также могут вызывать эту реакцию [5].

Парасимпатическая нервная система определяет возвращение организма в состояние покоя, что делает ее важной для поддержания гомеостаза. В большинстве случаев физиологические изменения, вызванные стрессом, являются адаптивными в рамках защитной реакции, обеспечивающими возможность справиться с изменениями в окружающей среде [6]. Сильный или хронический психологический стресс отрицательно влияет на вегетативный гомеостаз. В этих условиях у лиц со значительным риском сердечно-сосудистых заболеваний высока вероятность развития кардиальной патологии [5]. Психологический стресс может привести к метаболическим нарушениям, воспалению и дисфункции эндотелия [7, 8]. Острые и хронические стрессовые события повышают риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [9–11].

Около 20–40% ВСС провоцируются острыми эмоциональными стрессорами [12]. Хронический стресс может привести к снижению вариабельности сердечного ритма, увеличению дисперсии интервала QT и снижению чувствительности барорецепторов [12].

Вегетативная дисфункция с активацией симпатической нервной системы является связующим звеном между психическим стрессом и нарушением ритма. При стресс-индуцированной симпатикотонии увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС) [13], эмоциональные факторы могут индуцировать электрическую неоднородность миокарда [14]. Изолированная гиперактивность симпатической нервной системы, как полагают, может способствовать развитию фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии [15]. Желудочковые аритмии у пациентов с имплантируемым кардиовертер-дефибриллятором (ИКД) после повышенного гнева на фоне эмоционального стресса возникают в 5 раз чаще, чем в контрольные периоды [16]. Стресс-индуцированные отрицательные эмоции, такие как гнев и враждебность, увеличивают риск фибрилляции предсердий [17]. На фоне вегетативной дисфункции с одновременной стимуляцией как симпатической, так и парасимпатической систем, высока вероятность развития фибрилляции предсердий. При наследственной патологии, синдроме удлиненного интервала QT, стимуляция симпатической системы может спровоцировать развитие желудочковой тахикардии, в тяжелых случаях приводя к ВСС. С другой стороны, аритмии при синдроме Бругада связаны с периодами высоко-го парасимпатического тонуса [15].

Риск сердечно-сосудистых событий, вызванных психологическим стрессом с последующей вегетативной дисфункцией, зависит от комбинации внешних событий и индивидуального порога переживания стресса, основанного на генетике, раннем и взрослом жизненном опыте [18].

Важно отметить, что в общесоматической практике психовегетативный синдром выявляется в 25% случаев. Нередко за «фасадом» вегетативной дисфункции скрываются тревога и депрессия [19]. Среди пациентов врачей

первичного звена тревога выявляется в 30% случаев, а у 20% больных, госпитализированных в стационар общесоматического профиля, выявляются различной степени выраженности тревожно-депрессивные и соматоформные расстройства, что делает очевидным причинно-следственную связь между психологическим стрессом и развитием психических расстройств [19]. При этом, несмотря на частую встречаемость соматоформных проявлений психопатологии, она нередко остается недиагностированной. Отчасти это объяснимо отсутствием четких диагностических критериев для ее оценки в общесоматической практике, также большую роль играет акцентированность и врача, и пациента на соматической составляющей болезни. Имеющая место недооценка влияния психотравмирующих факторов на здоровье пациента и гиподиагностика психопатологии снижают эффективность проводимого лечения, ухудшают прогноз. Своевременная диагностика и лечение психопатологии сопровождаются купированием психосоматических проявлений, улучшением состояния здоровья пациента, повышением качества его жизни.

В данной статье мы представляем клинический случай коморбидности генерализованного тревожного расстройства и сердечно-сосудистой патологии у пациентки 48 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н.В.В. 48 лет была направлена на консультацию к психиатру-психотерапевту с жалобами на сердцебиение, «замирание» сердца, сопровождаемое страхом остановки сердца и смерти; плаксивость, чувство постоянного внутреннего напряжения и мрачных предчувствий; трудности засыпания, пробуждения несколько раз за ночь.

Из анамнеза известно, что в течение 5 лет страдает артериальной гипертонией с повышением артериального давления (АД) до 155/95 мм рт. ст. Нерегулярно принимала различные антигипертензивные препараты. Перебои в работе сердца и сердцебиение стала ощущать в течение последних 2 лет. Периодически лечилась эгилоком в дозе по 25 мг 2–3 раза в день. Ухудшение состояния в течение месяца, когда на фоне повышенных цифр АД до 155/95 мм рт. ст. участились перебои в работе сердца и сердцебиение. Обращалась к врачу по месту жительства. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлена наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ). Был установлен диагноз: «Гипертоническая болезнь I ст., риск 2. Наджелудочковая экстрасистолия». Назначена терапия: эналаприл в дозе 10 мг в сут., бисопролол – 5 мг в сут. Со слов пациентки, АД стабилизировалось на цифрах 128–132/82–84 мм рт. ст. При этом перебои в работе сердца и сердцебиение не прекратились. Пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение ЧУЗ ЦКБ РЖД с 14.09.2021 по 30.09.2021.

Из перенесенных заболеваний известно, в течение 7 лет страдает нейродермитом. В 2018 г. перенесла психоэмоциональную травму – смерть близких.

При проведении исследования в кардиологическом отделении в результате суточного мониторирования АД сделано заключение:

Днем среднее САД – 130,1 мм рт. ст., среднее ДАД – 88,4 мм рт. ст., макс. САД – 164 мм рт. ст., макс. ДАД – 108 мм рт. ст.; мин. САД – 104 мм рт. ст., мин. ДАД – 72 мм рт. ст. Вариабельность САД повышена (норма <15,5 мм рт. ст.), вариабельность ДАД в норме (норма <13,3 мм рт. ст.).

Ночью среднее САД – 119,7 мм рт. ст., среднее ДАД – 76,6 мм рт. ст., макс. САД – 159 мм рт. ст., макс. ДАД – 98 мм рт. ст. Вариабельность САД повышена (норма <14,8 мм рт. ст.), вариабельность ДАД в норме (норма <11,3 мм рт. ст.).

Нагрузка давлением САД повышена – 41,7% (норма <10%), нагрузка давлением ДАД повышена – 76,9% (норма <10%). Суточный индекс: недостаточное снижение АД ночью, тип суточного профиля «non-dipper».

По результатам суточного мониторирования ЭКГ при поступлении: синусовый ритм. Средняя ЧСС – 64 уд/мин. Максимальная ЧСС днем – 107 уд/мин; ночью – 92 уд/мин. Минимальная ЧСС днем – 51 уд/мин; ночью – 47 уд/мин. Зарегистрированы наджелудочковые экстрасистолы, в основном предсердные. Регистрируются экстрасистолы с аберрацией. Общее число одиночных экстрасистол – 8910 за сут. (днем 361–815 в час; ночью 204–680 в час); 336 эпизодов парных экстрасистол, в том числе с меняющейся внутрижелудочковой проводимостью; 340 эпизодов аллоритмии по типу бигеминии и 180 эпизодов по типу тригеминии (из 2–8 эктопических комплексов в эпизоде); 31 эпизод групповой предсердной экстрасистолии (из 2–3 эктопических комплексов в группе) с ЧСС 110–125 уд/мин, в том числе с меняющейся внутрижелудочковой проводимостью; 12 эпизодов предсердной тахикардии (из 9–12 эктопических комплексов в группе) с ЧСС 120–126 уд/мин.

У пациентки в ходе исследования были исключены анемия и патология щитовидной железы.

На основании тщательного клинико-лабораторного и инструментального исследования был выставлен диагноз: «Гипертоническая болезнь I ст., неконтролируемая АГ, риск 3 (высокий). Гипертрофия левого желудочка. Неконтролируемая артериальная гипертензия. Целевое АД 120–129/70–79 мм рт. ст. (при переносимости, не <120 мм рт. ст.). Предсердная экстрасистолия по типу бигеминии и тригеминии. Неустойчивая фокусная предсердная тахикардия».

В отделении было откорректировано лечение: увеличена доза эналаприла до 20 мг в сут.; в связи с выявленной гиперлипидемией к терапии добавлен аторвастатин в дозе 20 мг в сут.; бисопролол заменен на метопролол сукцинат в дозе 25 мг 1 раз в сут. С антиаритмической целью был назначен этагизин по 50 мг (по 1 табл. 3 раза в сут.).

На фоне проводимой терапии через 7 дней лечения состояние пациентки улучшилось. Уменьшились перебои в работе сердца. Реже стали беспокоить приступы сердцебиения, стабилизировалось АД. Заключение: в дневные часы среднее САД – 126,7 мм рт. ст., среднее

ДАД – 82,1 мм рт. ст.; нагрузка давлением САД днем 19,45% (норма <20 мм рт. ст.), нагрузка давлением ДАД днем 14,1% (норма <15 мм рт. ст.). Ночью среднее САД – 118,3 мм рт. ст., среднее ДАД – 73,9 мм рт. ст.; вариабельность САД в норме 14,3 мм рт. ст. (норма <14,8 мм рт. ст.), вариабельность ДАД в норме 10,4 мм рт. ст. (норма <11,3 мм рт. ст.). Нагрузка давлением САД 8,7% (норма <10%), нагрузка давлением ДАД повышена – 7,9% (норма <10%).

Было выполнено повторное суточное мониторирование ЭКГ – заключение: синусовый ритм; средняя ЧСС 62 уд/мин, максимальная ЧСС днем 94 уд/мин, ночью 72 уд/мин, минимальная ЧСС днем 51 уд/мин, ночью 48 уд/мин; зарегистрированы 810 НЖЭ, в основном предсердные. Регистрируются экстрасистолы с абберацией (днем 64 в час; ночью 41 в час; 4 эпизода парных экстрасистол, в том числе с меняющейся внутрижелудочковой проводимостью (14 эпизодов аллоритмии по типу бигеминии и 8 эпизодов по типу тригеминии); 2 эпизода предсердной тахикардии (из 7–12 эктопических комплексов в группе) с ЧСС 120–126 уд/мин).

Несмотря на выраженный терапевтический эффект от проводимого лечения, у пациентки сохранялись жалобы на ощущение перебоев в работе сердца, сердцебиение, страх смерти, отмечались стойкие нарушения сна (трудности засыпания, пробуждения среди ночи).

Обращали на себя внимание особенности объективного статуса: эмоциональная лабильность, слезливость, тревожное состояние пациентки. В связи с этим пациентка была направлена на консультацию к психиатру-психотерапевту.

Осмотр психиатром-психотерапевтом: пациентка эмоционально лабильна, суетлива, лицо напряжено, тремор пальцев рук; речь быстрая, многословна; акцентирована на своем здоровье; выражает кардиофобии (страх инфаркта миокарда; отец пациентки в возрасте 50 лет умер от инфаркта миокарда); вызывает беспокойство по любому поводу.

Кожные покровы бледные, кисти рук холодные, влажные; отмечается стойкий белый дермографизм. На коже правой кисти клинические проявления нейродермита.

Для оценки психического состояния пациентки, с ее согласия, были применены психометрические шкалы для выявления тревоги: шкала Спилбергера – Ханина для тревоги (выявленный уровень ситуационной тревожности (СТ) – 37 баллов; уровень личностной тревожности (ЛТ) – 39 баллов); шкала Бека для тревоги (уровень тревоги – 24 балла).

Также была проведена оценка качества жизни пациентки по шкале SF-36 (результаты: общее здоровье – 5; жизнеспособность – 4; социальное функционирование – 2; эмоциональное функционирование – 3; психологическое здоровье – 5).

Диагноз. На основании клинико-анамнестических данных и результатов тестирования пациентки было диагностировано: «Генерализованное тревожное расстройство».

Лечение. С учетом наличия психопатологии, коморбидной сердечно-сосудистой патологии, с доминирующей клиникой нарушений ритма, а также дерматологиче-

ской проблемы (нейродермит), пациентке был назначен алимемазин в дозе 15 мг в сут.

На фоне терапии алимемазином через 4 нед. самочувствие пациентки улучшилось: прошли ощущения сердцебиения, чувство страха смерти; ушло чувство постоянного внутреннего напряжения, нормализовался сон.

По результатам повторного тестирования по шкале Спилбергера – Ханина для тревоги (СТ – 26; ЛТ – 27 (норма ниже 30); по шкале Бека для тревоги – 12 баллов (норма ниже 17)).

В динамике отмечено повышение качества жизни при оценке по шкале SF-36 (общее здоровье – 15; жизнеспособность – 17; социальное функционирование – 8; эмоциональное функционирование – 6; психологическое здоровье – 15).

У пациентки нормализовался фон настроения, появился настрой выйти на работу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая вышеуказанное, важно своевременно и активно выявлять вегетативные нарушения, обращать внимание на полисистемный характер их проявлений на фоне исключения соматической патологии как возможной причины их развития. В случае наличия у пациента соматической патологии, важно обращать внимание на «атипичное» течение классического заболевания, несоответствие динамики симптомов характеру течения болезни и зависимость выраженности психовегетативных симптомов от психогенной ситуации пациента. Следует обратить внимание на такие сопутствующие симптомы, как фон настроения, чувство внутреннего напряжения, раздражительность, снижение интересов, нарушение концентрации внимания, повышенную утомляемость, изменение аппетита. Очень важно активно выявлять нарушения сна.

В связи с тем что вегетативная дисфункция может быть объективным проявлением тревоги и является одним из ее диагностических критериев, врачу важно оценить психическое состояние пациента с помощью валидных психометрических шкал для выявления тревоги и депрессии (шкала Спилбергера – Ханина для тревоги; шкала Бека для тревоги, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale»)) [20, 21].

Включение психофармакотерапии при наличии показаний позволяет повысить эффективность проводимого лечения у пациентов общесоматического профиля с психовегетативным синдромом, улучшает качество их жизни и прогноз.

Тактика лечения психотропными препаратами пациентов с психовегетативными расстройствами в рамках психопатологии включает применение седативных препаратов, транквилизаторов, антидепрессантов, малых нейролептиков [22].

В связи с дисбалансом нейромедиаторов (ГАМК, норадреналина, серотонина и др.) в рамках хронической тревоги для лечения психовегетативного синдрома показа-

но назначение ГАМКергических, норадреналинергических, серотонинергических лекарственных средств или препаратов с множественным механизмом действия [22]. Среди лекарственных средств с множественным механизмом действия внимания заслуживают малые нейрорептики, в частности алимемазин [23, 24].

Алимемазин – алифатическое фенотиазиновое производное, обладает широким спектром фармакологического воздействия, оказывает модулирующее влияние на центральные и периферические рецепторы. Обладая антагонизмом к D2-рецепторам мезолимбической и мезокортикальной систем, оказывает умеренное антипсихотическое действие [23, 24].

Посредством блокады дофаминовых рецепторов алимемазин оказывает сомато-вегетостабилизирующий эффект, а способность блокировать α-адренорецепторы голубого пятна и его норадренергические связи с миндалевидным телом определяет анксиолитический эффект лекарственного средства [24].

Высокая тропность к центральным H1-гистаминовым рецепторам проявляется выраженным седативным эффектом [25]. В сочетании с этим блокада 5-HT_{2A} и α₁-адренорецепторов определяет снотворный эффект алимемазина, а влияние на 5-HT₇-рецепторы [26, 27] обуславливает нормализацию циркадных ритмов и фазовой структуры сна [28, 29]. Короткий период полувыведения препарата исключает эффект последействия в виде дневной сонливости [25]. Влияние алимемазина на гистаминовые рецепторы проявляется противоаллергическим и противозудным эффектами, а блокада периферических α-адренорецепторов и М-холинорецепторов обуславливает такие важные соматотропные эффекты, как спазмолитический и гипотензивный [24].

Полимодальный механизм действия алимемазина способствует широкому применению его в практической медицине [25]. Эффективность алимемазина в виде значимого регресса проявлений вегетативной дисфункции вегетативной, по данным литературы, отмечается у 84% больных [30]. Терапия алимемазином сопровождается снижением как реактивной тревожности, так и личностной тревожности [31].

По результатам исследований Е.С. Акарачковой (1053 амбулаторных неврологических пациента с вегетативной дисфункцией), прием алимемазина сопровождался выраженной редукцией таких соматических проявле-

ний вегетативной дисфункции, как аритмии, ощущение учащенного сердцебиения, одышка и чувство «неудовлетворенного» вдоха, болевой синдром (краниалгии, абдоминалгии) [22], а также устранением нарушений сна и повышением качества жизни пациентов [22].

Алимемазин обладает выраженным и стойким коронаритическим и умеренным антиаритмическим эффектами, не вызывая артериальной гипотензии и «синдрома обкрадывания» [32, 33]. Это дает основание широко применять его в кардиологии при лечении ишемической болезни сердца и различных нарушений ритма, особенно у пациентов с коморбидными тревожными расстройствами [32, 33].

В общесоматической практике, благодаря мультимодальному механизму действия, алимемазин применяется как противотревожное и седативное лекарственное средство [34].

Выраженное антигистаминное, антисеротониновое и М-холинолитическое действие алимемазина в комплексе с седативным и противотревожным эффектами определяет его в качестве золотого стандарта в терапии кожного зуда. Выбор препарата с множественными механизмами действия снижает риски развития побочных эффектов, полипрагмазии, повышает приверженность пациентов к лечению, эффективность проводимой терапии [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение любого заболевания предполагает полное и стойкое купирование патологических симптомов, улучшение состояния здоровья и повышение качества жизни пациента. Сохраняющиеся на фоне соматотропной терапии симптомы вегетативной дисфункции являются показанием для комплексной оценки состояния пациента, в том числе его психического статуса и назначения психотропных препаратов в случае необходимости. Назначение малых нейрорептиков может рассматриваться в качестве одного из оптимальных препаратов для лечения стресс-индуцированного психовегетативного синдрома и тревоги у пациентов терапевтического профиля, в том числе с сердечно-сосудистой патологией. 

Поступила / Received 03.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.11.2022

Принята в печать / Accepted 13.12.2022

Список литературы / References

1. Vancheri F., Longo G., Vancheri E., Henein M.Y. Mental Stress and Cardiovascular Health—Part I. *J Clin Med*. 2022;11(12):3353. <https://doi.org/10.3390/jcm11123353>.
2. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:337–354. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114452>.
3. Everson-Rose S.A., Lewis T.T. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*. 2005;26:469–500. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144542>.
4. Cohen S., Tyrrell D.A., Smith A.P. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med*. 1991;325(9):606–612. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108293250903>.
5. Goldberger J.J., Arora R., Buckley U., Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>.
6. Brotman D.J., Golden S.H., Wittstein I.S. The cardiovascular toll of stress. *Lancet*. 2007;370(9592):1089–1100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61305-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61305-1).
7. Everson-Rose S.A., Lewis T.T. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*. 2005;26:469–500. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144542>.
8. Poitras V.J., Pyke K.E. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance. *Int J Psychophysiol*. 2013;88(2):124–135. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.03.019>.

9. Hemingway H., Malik M., Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J.* 2001;22(13):1082–1101. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2534>.
10. Batelaan N.M., Seldenrijk A., van den Heuvel O.A., van Balkom A.J.L.M., Kaiser A., Reneman L., Tan H.L. Anxiety, Mental Stress, and Sudden Cardiac Arrest: Epidemiology, Possible Mechanisms and Future Research. *Front Psychiatry.* 2022;12:813518. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.813518>.
11. Lampert R. Mental Stress and Ventricular Arrhythmias. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(12):118. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0798-6>.
12. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The Impact of Mental Stress on Cardiovascular Health-Part II. *J Clin Med.* 2022;11(15):4405. <https://doi.org/10.3390/jcm11154405>.
13. Choi E.K., Shen M.J., Han S., Kim D., Hwang S., Sayfo S. et al. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. *Circulation.* 2010;121(24):2615–2623. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919829>.
14. Qu Z., Xie L.H., Olcese R., Karagueuzian H.S., Chen P.S., Garfinkel A., Weiss J.N. Early afterdepolarizations in cardiac myocytes: beyond reduced repolarization reserve. *Cardiovasc Res.* 2013;99(1):6–15. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt104>.
15. Franciosi S., Perry F.K.G., Roston T.M., Armstrong K.R., Claydon V.E., Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton Neurosci.* 2017;205:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.03.005>.
16. Shen M.J., Choi E.K., Tan A.Y., Lin S.F., Fishbein M.C., Chen L.S., Chen P.S. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2011;9(1):30–39. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.139>.
17. Tan A.Y., Zhou S., Ogawa M., Song J., Chu M., Li H. et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation.* 2008;118(9):916–925. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203>.
18. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(6):360–370. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.45>.
19. Александрова М.Р., Лукашенко А.А., Юровская И.И., Артемьева М.С. Роль психоэмоционального стресса в генезе жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2014;2(3):35–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-psihoemotsionalnogo-stressa-v-genez-zhizneugrozhayushih-narusheniy-ritma-serdtsa>.
20. Aleksandrova M.R., Lukashenko A.A., Yurovskaya I.I., Artemieva M.S. The role of emotional stress in the genesis of life-threatening heart rhythm disorders. *RUDN Journal Of Medicine.* 2014;2(2):35–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-psihoemotsionalnogo-stressa-v-genez-zhizneugrozhayushih-narusheniy-ritma-serdtsa>.
21. Bransfiel R.C., Friedman K.J. Differentiating Psychosomatic, Somatopsychic, Multisystem Illnesses and Medical Uncertainty. *Healthcare.* 2019;7(4):114. <https://doi.org/10.3390/healthcare7040114>.
22. Васильева А.В. Актуальные проблемы диагностики депрессивных расстройств. *Лечащий врач.* 2020. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705>.
23. Vasileva A.V. Actual problems of diagnosis of depressive disorders. *Lechaschi Vrach.* 2020. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705>.
24. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. *Лечащий врач.* 2010;10(5):5–8. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/10/15435059>.
25. Akarachkova E.S. Revisiting the diagnosis and treatment of psychovegetative disorders in general somatic practice. *Lechaschi Vrach.* 2010;10(5):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/10/15435059>.
26. Алешина Н.В. Применение препарата «Тералиджен» в структуре фармакотерапии раннего детского аутизма (процессуального и органического). *Психическое здоровье.* 2014;2(93):70–72. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12312/>.
27. Aleshina N.V. Use of the drug "Teralidgen" in the structure pharmacotherapy of infantile autism (procedural and organic). *Psikhicheskoe Zdorov'e.* 2014;2(93):70–72. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12312/>.
28. Баранцевич Е.Р., Головкова М.С., Джулай И.А., Посохина О.В., Старилов П.В. Эффективность и безопасность применения препарата тералиджен у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий и психовегетативным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;12(115):86–91. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511286-91>.
29. Barantsevich E.R., Golovkova M.S., Dzhulay I.A., Posokhina O.V., Starikov P.V. The efficacy and safety of teraligen in patients with brain ischemia, stages I and II, and psychoautonomic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;12(115):86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511286-91>.
30. Медведев В.Э. Алимемазин в психиатрии и психосоматике. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2018;20(3–4):26–33. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-03-04-2018/alimemazin_v_psihiatrii_i_psihosomatike.
31. Medvedev V.E. Alimemazine in psychiatry and psychosomatic. *Psikhiatriya i Psihofarmakoterapiya.* 2018;20(3–4):26–33. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-03-04-2018/alimemazin_v_psihiatrii_i_psihosomatike.
32. Roth B.L., Craig S.C., Choudhary M.S., Uluer A., Monsma F.J. Jr., Shen Y. et al. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;268(3):1403–1410. Available at: <https://go.drugbank.com/articles/A4966>.
33. Glusa E., Pertz H.H. Further evidence that 5-HT-induced relaxation of pig pulmonary artery is mediated by endothelial 5-HT(2B) receptors. *Br J Pharmacol.* 2000;130(3):692–698. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703341>.
34. Germain A., Kupfer D.J. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(7):571–585. <https://doi.org/10.1002/hup.964>.
35. Полуэтов М.Г. Нарушения сна в детском возрасте: причины и современная терапия. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;1(1):32–39. Режим доступа: <https://con-med.ru/upload/iblock/af8/poluektov-mg-narusheniya-sna-v-detskom-vozzraste-effektivnaya-farmakoterapiya-nip-01-2012.pdf>.
36. Poluektov M.G. Sleep disorders in childhood: causes and modern therapy. *Effective Pharmacotherapy.* 2012;1(1):32–39. (In Russ.) Available at: <https://con-med.ru/upload/iblock/af8/poluektov-mg-narusheniya-sna-v-detskom-vozzraste-effektivnaya-farmakoterapiya-nip-01-2012.pdf>.
37. Решетова Т.В. Многоликая истерия в общей врачебной практике. *Атмосфера: нервные болезни.* 2008;3(3):13–14. Режим доступа: <https://con-med.ru/upload/iblock/6c2/reshetova-tv-mnogolikaya-isteriya-v-obshchey-vrachebnoy-praktike-atmosfera-nervnye-bolezni-03-2008.pdf>.
38. Reshetova T.V. Many faces of hysteria in general medical practice. *Atmosfera: Nervnye Bolezni.* 2008;3(3):13–14. (In Russ.) Available at: <https://con-med.ru/upload/iblock/6c2/reshetova-tv-mnogolikaya-isteriya-v-obshchey-vrachebnoy-praktike-atmosfera-nervnye-bolezni-03-2008.pdf>.
39. Решетова Т.В. Нарушения вегетативной нервной системы в общей врачебной практике и их лечение. *Атмосфера: нервные болезни.* 2008;4(6):6–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-vegetativnoy-nervnoy-sistemy-v-obshchey-vrachebnoy-praktike-i-ih-lechenie>.
40. Reshetova T.V. Autonomic nervous system disorders and treatment in general medical practice. *Atmosfera: Nervnye Bolezni.* 2008;4(6):6–8. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-vegetativnoy-nervnoy-sistemy-v-obshchey-vrachebnoy-praktike-i-ih-lechenie>.
41. Menzel M. Experience with theralene (alimemazine) in internal medicine. *Med klin.* 1964;59:1438–1440. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14315271>.
42. Вотчал Б.Е. *Очерки клинической фармакологии.* 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицина; 1965. 491 с.
43. Votchal B.E. *Essays on Clinical Pharmacology.* 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1965. 491 p. (In Russ.)
44. Рагинене И.Г., Ахупкин Ф.А. Сомнологические и вегетативные нарушения у больных неврологического профиля с острой сосудистой патологией. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;5(49):4–7. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/somnologicheskie_i_vegetativnye_narusheniya_u_bolnykh_nevrologicheskogo_profilya_s_ostroy_sosudistoy.html?sphrase_id=99066.
45. Raginene I.G., Akhupkin F.A. Somnological and Vegetative Disorders in Patients with Neurological Profile and Acute Vascular Pathology. *Effective Pharmacotherapy.* 2014;5(49):4–7. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/somnologicheskie_i_vegetativnye_narusheniya_u_bolnykh_nevrologicheskogo_profilya_s_ostroy_sosudistoy.html?sphrase_id=99066.
46. Шмилович А.А., Гончаренко С.Н. Обзор исследований эффективности и безопасности применения препаратов Тералиджен в психиатрической практике и общей медицине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(6):55–62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206155>.
47. Shmilovich A.A., Goncharenko S.N. Efficacy and safety studies review of Teraligen usage in psychiatric practice and general medicine. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(6):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206155>.
48. Един А.С. К вопросу о применении алимемазина (Тералиджен®) у больных atopическим дерматитом в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством. *Consilium Medicum.* 2018;20(2):145–150. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.2.145-150.
49. Edin A.S. To the question of the use of alimemazine (Teraligen®) in patients with atopical dermatitis in combination with anxiety-depressive disorder. *Consilium Medicum.* 2018;20(2):145–150. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.2.145-150.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Остроумова О.Д.**

Написание текста – **Эбзеева Е.Ю.**

Обзор литературы – **Эбзеева Е.Ю.**

Перевод на английский язык – **Эбзеева Е.Ю.**

Анализ материала – **Остроумова О.Д., Эбзеева Е.Ю.**

Редактирование – **Остроумова О.Д., Миронова Е.В., Долдо М.Н.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Остроумова О.Д., Эбзеева Е.Ю., Миронова Е.В., Долдо М.Н.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga D. Ostroumova**

Text development – **Elizaveta Yu. Ebzeeva**

Literature review – **Elizaveta Yu. Ebzeeva**

Translation into English – **Elizaveta Yu. Ebzeeva**

Material analysis – **Olga D. Ostroumova, Elizaveta Yu. Ebzeeva**

Editing – **Olga D. Ostroumova, Elena V. Mironova, Nikolai M. Doldo**

Approval of the final version of the article – **Olga D. Ostroumova, Elizaveta Yu. Ebzeeva, Elena V. Mironova, Nikolai M. Doldo**

Информация об авторах:

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; veta-veta67@mail.ru
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostroumova.olga@mail.ru

Миронова Елена Владимировна, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84; e.v.mironova@mail.ru

Долдо Николай Михайлович, к.м.н., заведующий терапевтическим отделением, врач-кардиолог, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84; kolj.spb@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta Y. Ebzeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; veta-veta67@mail.ru

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

Elena V. Mironova, Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiology Department, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 84, Volokolamsk highway, Moscow, 125367, Russia; e.v.mironova@mail.ru

Nikolai M. Doldo, Cand. Sci. (Med.), Head of Therapeutics Department, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 84, Volokolamsk highway, Moscow, 125367, Russia; kolj.spb@mail.ru

Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении туберкулеза легких: обзор клинических случаев

Е.П. Павленко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8794-9400>, pavl-co.eliza@yandex.ru

Н.В. Рачина²

С.В. Епифанова², <https://orcid.org/0000-0001-9467-7087>

¹ Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 305511, Россия, Курская обл., Курский район, д. Щетинка

Резюме

В статье описываются клинические разборы пациентов с туберкулезом органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в ОБУЗ «ОКПТД» г. Курска. Один из них находился в детском отделении для больных туберкулезом органов дыхания, а другой в 1-ом отделении для больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. В качестве патогенетической терапии в комплексном лечении туберкулеза легких, в интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии, была добавлена ингаляционная терапия сурфактантом (лекарственный препарат сурфактант-БЛ лиофилизат для приготовления эмульсии по 75 мг, производства ООО «Биосурф», Россия) согласно инструкции к препарату. Лечение туберкулеза легких проводится путем многократных ингаляций препарата сурфактант-БЛ в составе комплексной терапии на фоне полностью развернутой терапии противотуберкулезными препаратами (ПТП), т. е. когда больному эмпирически или на основе данных о лекарственной чувствительности возбудителя подобраны 4–6 ПТП, которые в назначенной дозе и комбинации хорошо переносятся больным. Стоит отметить, что взрослый пациент за время прохождения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии, переболел COVID-19. На фоне ингаляционной терапии сурфактантом удалось стабилизировать клинко-рентгенологическое состояние больных, улучшить их самочувствие. Клинически это выражалось в уменьшении кашля, повышении толерантности к физическим нагрузкам. Например, по данным спирометрии при поступлении взрослого пациента и в динамике, показатель жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с крайне резкого снижения (31,25%) повысился до 75%, что соответствовало очень легкому снижению. На данный момент пациент из детского отделения завершает курс противотуберкулезной терапии с малыми остаточными изменениями в легких, а взрослый пациент прооперирован в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России по поводу установки клапанного аппарата бронха. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод об успешном, патогенетически обоснованном применении сурфактанта-БЛ у пациентов с туберкулезом органов дыхания как детского, так и взрослого возраста.

Ключевые слова: сурфактант, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, туберкулез легких у детей, COVID-19

Для цитирования: Павленко Е.П., Рачина Н.В., Епифанова С.В. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении туберкулеза легких: обзор клинических случаев. *Медицинский совет.* 2022;16(23):118–124. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-118-124>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The surfactant inhaled therapy in a complex lung tuberculosis treatment: clinical reviews

Elizabeth P. Pavlenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8794-9400>, pavl-co.eliza@yandex.ru

Natalia V. Rachina²

Svetlana V. Epifanova², <https://orcid.org/0000-0001-9467-7087>

¹ Kursk State Medical University; 3, K. Marks St., Kursk, 305041, Russia

² Regional Clinical Antituberculosis Center; v. Shchetinka, Kursk District, Kursk Oblast, 305511, Russia

Abstract

The article describes the clinical case reports of patients with respiratory tuberculosis who were hospitalized at the Regional Clinical Antituberculosis Center in Kursk. One of them was in the pediatric department for patients with tuberculosis of respiratory organs and the other in the 1st department for patients with multidrug-resistant tuberculosis. As pathogenetic therapy in the complex treatment of pulmonary tuberculosis, in the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy, we added inhalation therapy with surfactant (medicinal product surfactant-BL lyophilisate for emulsion preparation, 75 mg, manufactured by Biosurf LLC, Russia) according to the instructions to the drug. Treatment of pulmonary tuberculosis is performed by multiple inhalations of surfactant-BL as part of complex therapy against the background of fully deployed antituberculosis drugs (ATD), i.e. when the patient empirically or based on data on drug sensitivity of the pathogen is selected 4-6 ATD that are well tolerat-

ed by the patient in the prescribed dose and combination. It should be noted that an adult patient during the intensive phase of anti-tuberculosis chemotherapy had COVID-19. Against the background of inhalation therapy with surfactant, it was possible to stabilize the clinical and radiological condition of the patients, and to improve their condition. Clinically it was expressed in reduction of coughing, increase of tolerance to physical exertion. For example, according to spirometry data on the admission of an adult patient and in dynamics, the vital capacity index (VCI) increased from an extremely sharp decrease (31.25%) to 75%, which corresponded to a very mild decrease. At the moment the patient from the children's ward is completing a course of anti-tuberculosis therapy with small residual changes in the lungs, and the adult patient was operated on at the Russian Ministry of Health at the Federal State Budgetary Institution "National Research Center of Pulmonary Medicine" for installation of a bronchial valve. Based on the above, we can conclude about the successful, pathogenetically sound use of surfactant-BL in patients with respiratory tuberculosis in both children and adults.

Keywords: surfactant, multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), COVID-19

For citation: Pavlenko E.P., Rachina N.V., Epifanova S.V. The surfactant inhaled therapy in a complex lung tuberculosis treatment: clinical reviews. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):118–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-118-124>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) легких является серьезной проблемой общественного здравоохранения и считается одной из ведущих инфекционных причин смерти во многих частях мира с тяжелым бременем ТБ, в особенности ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью¹. Распространение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в течение последних лет в Российской Федерации представляет наиболее высокую эпидемиологическую опасность [1]. В первую очередь это связано с ежегодным ростом доли пациентов с МЛУ, в том числе пред-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя: с 13,0% среди впервые выявленных пациентов в 2009 г. до 31,5% в 2020 г. Известные противотуберкулезной службе контингенты бактериовыделителей («бациллярное ядро») также существенно пополнились пациентами с МЛУ возбудителя, которые в 2020 г. составили 60,7% от всех бактериовыделителей [2]. Почти треть населения инфицировано МБТ. Большинство людей имеют эффективный иммунный ответ, который контролирует, но не позволяет полностью ликвидировать первичную туберкулезную инфекцию. Реактивация в более позднем возрасте составляет более 80% активных случаев ТБ, и основным источником передачи болезни является больной активным ТБ человек [3, 4]. Особое место в развитии ТБ занимают альвеолярные макрофаги. Они являются критическим начальным местом инфицирования. Вдыхаемая *M. tuberculosis* сталкивается с легочным сурфактантом, являющимся сложной смесью липидов и белков, секретируемых эпителиальными клетками альвеолярного типа II [5–7].

Поверхность альвеолярного эпителия сурфактанта играет важную биофизическую роль в поддержании альвеолярной стабильности и минимизации поверхностного натяжения во время дыхания [8, 9]. Легочный сурфактант представляет собой смесь 90% липидов 10% белка. Кроме хорошо известной роли в физиологии дыхания, легочный сурфактант является важным компонентом

легочной иммунной системы [10, 11]. Согласно недавним исследованиям, предполагается, что возбудитель *M. tuberculosis*, взаимодействуя с хозяином, включает как иммунные, так и физиологические аспекты легочного сурфактанта [12, 13]. Помимо иммунологических взаимодействий с сурфактантом, микобактериальные липиды клеточной стенки, особенно трегалоза, 6,6-димиколат или корд-фактор, ингибируют биофизическую активность сурфактанта в снижении поверхностного натяжения [14, 15]. Кроме того, корд-фактор может способствовать распространению вирулентных микобактерий на границе раздела воздух–вода и монослоя поверхностно-активных веществ (ПАВ) [16]. С другой стороны, взаимодействие всего легочного сурфактанта, а не отдельных компонентов, с *M. tuberculosis* приводит к значительной транскрипционной адаптации в *M. tuberculosis*, что характеризуется экспрессией липаз клеточной стенки, разрушающих фосфолипиды ПАВ [17, 18]. Учитывая эти начальные взаимодействия между ПАВ и *M. tuberculosis*, при нормальном функционировании сурфактанта, альвеолярные макрофаги и эпителиальные клетки II типа могут способствовать поглощению *M. tuberculosis* клетками альвеолярного эпителия и последующей инициацией адаптивного иммунитета в легком [19, 20]. Кроме того, противовоспалительные свойства сурфактанта могут в то же время «ослеплять» местную иммунную систему к присутствию низкого количества вдыхаемых *M. tuberculosis* [21, 22]. В связи с этим, нарушение катаболизма сурфактанта альвеолярными макрофагами при дефиците цитокинов, например гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека, связано с заметной восприимчивостью в виде обширного некроза тканей после острой аэрозольной инфекции *M. tuberculosis* [23, 24].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка А. 2004 г. р. (на момент госпитализации 17 лет). Впервые изменения в легких выявлены при прохождении очередного профилактического осмотра в августе 2021 г. Ранее ТБ легких не болела, контакт с больным ТБ отрицает. В сентябре 2021 г. была госпитализирована в противотуберкулезный диспансер, Курский

¹ WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>.

район, деревня Щетинка (далее ОБУЗ «ОКПТД»), в дифференциально-диагностическое отделение для продолжения лечения, затем переведена в детское отделение для больных ТБ органов дыхания стационара для детей с диагнозом: «Инфильтративный туберкулез правого легкого, фаза обсеменения, МБТ (+), лекарственная устойчивость (ЛУ) к изониазиду (Н). Группа диспансерного наблюдения (ГДН-I) для продолжения контролируемого лечения».

При поступлении жаловалась на сухой кашель.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, первых самостоятельных родов. Вес при рождении 3650 г. Житель Курской области. Вакцинация согласно национальному календарю. Материально-бытовые условия удовлетворительные. Аллергоанамнез не отягощен.

Объективный статус при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Сон не нарушен. Аппетит сохранен. Температура тела 36,3 °С. Рост 161 см, вес 56 кг, ЧДД 18 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 82 уд. в мин. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отеков нет. Суставы не изменены. Физиологические отправления в норме.

Динамика туберкулиновых проб отражена в табл.

Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный, иммуноферментный анализ (ИФА) на сифилис и ВИЧ отрицательный, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на коронавирус отрицательная. Общий анализ крови (ОАК) при поступлении: гемоглобин 120 г/л; эритроциты $4,57 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты $6,5 \times 10^9$ /л; лимфоциты 19%, эозинофилы 1%, тромбоциты 199×10^9 /л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 4 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 3,7 ммоль/л; креатинин 63 мкмоль/л, глюкоза крови 5,7 ммоль/л; общий билирубин 3,9 ммоль/л; аспаратаминотрансфераза (АСТ) 12,8 ЕД/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) 11 ЕД/л; общий белок 69 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1020, рН 5, белок и глюкоза не обнаружены; лейкоциты 2–3 в поле зрения; эпителий плоский – единичный в поле зрения. Электрокардиография (ЭКГ) и аудиография в норме. По заключению оториноларинголога и офтальмолога – здорова. Функция внешнего дыхания – в пределах нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), почек, щитовидной железы: ультразвуковые признаки увеличения размеров и повышение эхогенности паренхимы селезенки.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) при поступлении: при аксиальном сканировании в С 2, 6, 7, 8, 10 правого легкого визуализируются разнокалиберные мягкотканые очаговые и фокусные тени, сливающиеся в протяженный участок инфильтрации легочной ткани, неоднородный по структуре за счет просветов локально инфильтрированных и частично заполненных патологическим содержимым бронхов. В окружающей легочной ткани определяются слабо дифференцируемые участки локального понижения пневматизации

легочной паренхимы. Перикард локально утолщен до 6,0 мм небольшого количества жидкостного содержимого. Визуализируются единичные паратрахеальные лимфатические узлы до 12,0 мм в диаметре (рис. 1).

Исследование мокроты на *M. Tuberculosis*: методом люминесцентной микроскопии от 03.09.2021 – 3 + КУМ (кислотоустойчивые микобактерии обнаружены). Далее ежемесячные результаты отрицательны; методом посева анализатором BACTEC высеяна туберкулезная культура; методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени (РВ) ДНК МБТ обнаружена, единичные. ПЦР GeneXpert MБТ/Rif: ДНК МБТ обнаружена, уровень низкий R-чувствительный. Лекарственная чувствительность МБТ (промывные воды бронхов) на плотных средах – лекарственная устойчивость к изониазиду (Н).

Решением центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) от сентября 2021 г. утверждено лечение во II режиме интенсивной фазы (ИФ) противотуберкулезной химиотерапии следующими препаратами: 3 мес. амикацин (Am), рифапентин (Rp), пиразинамид (Z), этамбутол (Е), левофлоксацин (Lfx) в сопровождении ингаляцион-

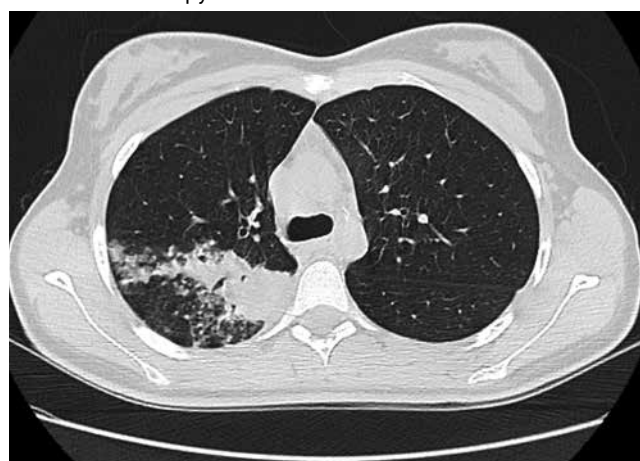
● **Таблица.** Динамика иммунологических проб (проба Манту и Диаскинтест (АТР))

● **Table.** Dynamics of immune tests (Mantoux test (PPD) and Diaskintest (RTA))

Реакция Манту с 2 ТЕ		Проба с антигеном рекомбинантным (АТР)	
Год	Результат	Год	Результат
2005	Папула 5 мм	2016–2018	Отрицательный
2006	Папула 9 мм	2019–2020	Нет данных
2007	Папула 8 мм	2016–2018	Папула 18 мм
2008	Папула 7 мм		
2009–2010	Папула 6 мм		
2011–2013	Нет данных		
2014	Отрицательный		
2015	Отрицательный		

● **Рисунок 1.** КТ-картина легких при поступлении

● **Figure 1.** CT-scan of the lungs before starting anti-tuberculosis chemotherapy



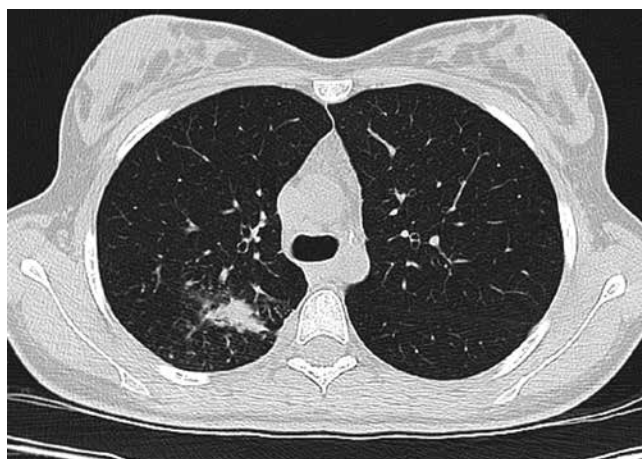
ной терапии сурфактантом-БЛ в ингаляциях по схеме: 25 мг 5 раз в нед. длительностью 14 дней, затем 25 мг 3 раза в нед. 6 нед. Общим количеством 28 ингаляций. РКТ ОГК выполнить через 3 мес.

РКТ ОГК в динамике через 3 мес. При аксиальном сканировании в S 2, 6, 7 правого легкого визуализируются разнокалиберные мягкотканые очаговые и фокусные тени, неоднородные по структуре за счет единичных просветов локально инфильтрированных и частично заполненных патологическим содержимым бронхов. Визуализируются единичные паратрахеальные лимфатические узлы до 12 мм в диаметре. Стоит отметить, что по сравнению с предыдущим КТ ОГК отмечается выраженная положительная динамика за счет рассасывания большей части инфильтративного компонента, уменьшения количества и размеров оставшихся очаговых теней в S6 правого легкого (рис. 2).

Решение ЦВКК от декабря 2021 г.: у ребенка отмечается некоторая положительная клинико-рентгенологическая динамика. ИФ продлить еще на 2 мес., отмена Am в связи с появлением болезненных постинъекционных уплотнений. Замена на теризидон (Trd). Контрольное ОГК в феврале 2022 г. Повторное ФВД также в пределах нормы. В качестве завершающего курса в январе 2022 г. назначалась ингаляционная терапия сурфактантом-БЛ по схеме 25 мг 3 раза в нед. (понедельник, среда, пятница), всего 6 ингаляций. РКТ ОГК от февраля 2022 г.: при аксиальном сканировании в S 2, 6 правого легкого визуализируются множественные разного размера мягкотканые очаговые тени. В базальном отделе S2 и верхушечной зоне S6 по ходу междолевой плевры легочная ткань уплотнена до 23 HU, возможно, формируется фиброз. Междолевая плевро утолщена, уплотнена. В сравнении с данными от предыдущего КТ ОГК отмечается выраженная положительная динамика за счет рассасывания большей части инфильтративного компонента, уменьшения количества и размеров оставшихся очаговых теней в S 2, 6 правого легкого. В ИФ режима II ХТ получено 150 доз: 3 Rp, Z, E, Lfx, Am, затем 3 Rp, Z, E, Lfx, Trd. Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови при выписке без особенностей. ЭКГ, ФВД в норме. С конца

● **Рисунок 2.** КТ-картина легких через 3 мес. комплексного лечения

● **Figure 2.** CT-scan of the lungs after 3 month of complex of anti-tb treatment



февраля 2022 г. решением ЦВКК больная переведена на фазу продолжения, лечение в течение 6 мес.: Rp, Z, Lfx, Trd. Выписана на амбулаторное лечение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Е. 1984 г. р. Госпитализирована в ОБУЗ «ОКПТД» в октябре 2021 г. с жалобами на продуктивный кашель со слизисто-гноющей мокротой, одышку при небольшой нагрузке, смешанного генеза, постоянную боль в горле, осиплость голоса, фебрильную температуру тела до 38,0 °С преимущественно вечером, потливость, умеренную общую слабость, снижение аппетита, выраженное похудание. Анамнез заболевания: ранее ТБ легких не болела, контакт с больным ТБ отрицает. Считает себя больной в течение месяца, когда появились температура до 38,0 °С, кашель с мокротой, осиплость голоса, общая слабость. При рентгенологическом обследовании в поликлинике по месту жительства выявлены изменения в легких по типу «казеозной пневмонии». Из анамнеза жизни известно, что росла и развивалась в соответствии с полом и возрастом. Образование – незаконченное среднее. Не работает. Своего жилья не имеет. Находится в гражданском браке, детей нет. Питание неполноценное, злоупотребляет алкоголем эпизодически. Курение умеренное (до 1 пачки в день). Аллергоанамнез не отягощен. Данные объективного осмотра при поступлении: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы бледные, теплые. Подкожно-жировой слой развит слабо. Рост 156 см, вес 43 кг. Отеков нет. Зев гиперемирован. Осиплость голоса. Дыхание жесткое, по всей поверхности легких выслушиваются сухие разнокалиберные хрипы. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 84 в мин. АД 90/60 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий. Безболезненный. Стул, диурез сохранены. Анализ крови на маркеры гепатита В отрицательный, С – положительный, иммуноферментный анализ (ИФА) на сифилис и ВИЧ отрицательный, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на коронавирус отрицательная. ОАК при поступлении: гемоглобин 92 г/л; эритроциты $3,04 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты $10,0 \times 10^9$ /л; лимфоциты 10%, эозинофилы 1%, тромбоциты 596×10^9 /л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 52 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 3,4 ммоль/л; глюкоза крови 4,5 ммоль/л; общий билирубин 1,0 ммоль/л; АСТ 32,6 ЕД/л; АЛТ 9,6 ЕД/л; общий белок 62 г/л. Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, относительная плотность 1018, белок – 0,500, глюкоза не обнаружена; лейкоциты – 6–10–12 в поле зрения; эпителий плоский – 8–10 в поле зрения. ЭКГ – синусовая тахикардия, диффузные изменения в миокарде. По заключению оториноларинголога – искривление носовой перегородки, офтальмолога – миопия слабой степени. КТ ОГК при поступлении: по всем легочным полям, преимущественно в верхних отделах, визуализируются разнокалиберные мягкотканые очаговые тени, при слиянии формирующие протяженные сектора инфильтрации по ходу бронхо-сосудистых пучков, в структуре которых определяются разнокалиберные округлые «сухие» полости, с лока-

цией в S 1, 2 с двух сторон, в S 3, 4 и базальных сегментах нижней доли левого легкого, максимальный диаметр полости до 25 мм в S 4 левого легкого.

Функция внешнего дыхания при поступлении (ФВД) – значительное (2-й степени) нарушение легочной вентиляции по рестриктивному типу, резкое (3-й степени) – по обструктивному типу.

ФВД 26.08.2022 умеренное (1-й степени), нарушение легочной вентиляции по рестриктивному типу значительное (2-й степени) по обструктивному типу.

УЗИ ОБП 21.10.2021 – признаки диффузных изменений ткани печени по типу жировой инфильтрации, деформации желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы.

Микробиологическое исследование определения лекарственной чувствительности МБТ на средах MGIT: установлена устойчивость к Н, рифампицин (R), стрептомицин (Sm), этамбутол (E), пипразинамид (Z), капуреомидин (Cm), амикацин (Am), канамицин (Km), офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), этионамид (Eto).

Решением ЦВКК от 19.10.2021 установлен диагноз: «Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада. МБТ+. Пре-ШЛУ Н R E Z Km Am Cm Ofx Lfx Mfx (0.5) Pto. Назначена противотуберкулезная терапия в 5 индивидуальном режиме интенсивной фазы (пре-ШЛУ МБТ) по схеме: бедаквилин (Bq) по схеме, линезолид (Lzd) 0,6, моксифлоксацин (Mfx) 0,8, (циклосерин) Cs-0,5, (имипенем с целастатином и амоксициклом) Imp-2.0 Amx-1000 Trp (тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат) – 0,4 в комбинации с курсом сурфактанта 2 мес.

Состояние больной в течение месяца оставалось стабильно средней степени тяжести, т. к. беспокоили кашель со слизистой мокротой, одышка в покое и температура 38 °С.

КТ ОГК 23.12.2021 – в периферических отделах нижних долей обоих легких визуализируются немногочисленные, слабо дифференцированные участки пневматизации по типу матового стекла (ориентировочный объем поражения правого легкого до 5%, левого легкого – до 3%). Средняя (неопределенная) вероятность пневмонии COVID-19 (рис. 3).

● **Рисунок 3.** КТ-картина COVID-19 пневмонии у пациента с туберкулезом легких

● **Figure 3.** CT-scan of the patient with COVID-19 and tuberculosis



К основному курсу противотуберкулезной химиотерапии были добавлены антибиотики широкого спектра, дезинтоксикационная терапия, а также терапия сурфактантом на 2 мес. по определенной методике. На фоне проводимого комплексного лечения состояние больной стабилизировалось, пациентка перестала жаловаться на кашель, ушла одышка, нормализовалась температура.

Неоднократно выполнялась КТ ОГК в динамике, в результате которой отмечалась выраженная положительная динамика с двух сторон за счет рассасывания значительной части инфильтративного компонента и жидкостного содержимого в плевральной полости справа, уменьшении количества мягкотканых очагов и размеров ВГЛУ. Каверна в верхней доле левого легкого увеличилась за счет ее очищения. Справа в верхней доле по-прежнему сохранялись полости распада. Данный процесс самостоятельной регенерации не подлежит, пациент был направлен на оперативное лечение в Москву. В октябре 2022 г. был установлен клапанный аппарат бронха в ФГБУ «НИИЦ ФПИ» Минздрава России.

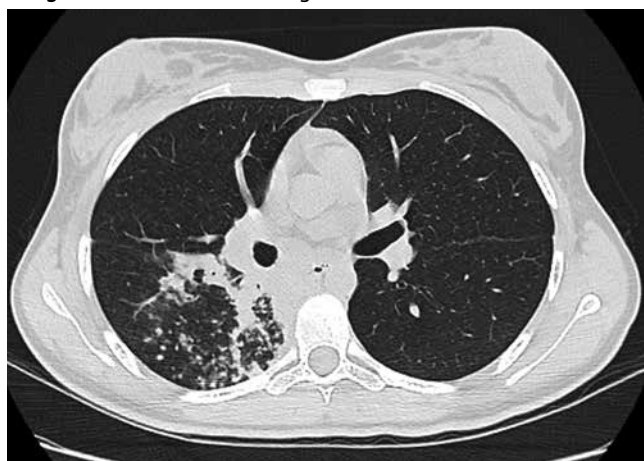
ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно инструкции по применению сурфактанта (Сурфактант-БЛ, ООО «Биосурф», Россия) при ТБ (после подбора многокомпонентной антимикобактериальной терапии) препарат вводится ингаляционно до или через 1,5–2 ч после приема пищи в дозе 25 мг 5 раз в нед. первые 2 нед., затем 3 раза в нед. в последующие 6 нед. Продолжительность курса 8 нед., что соответствует 28 ингаляциям. Во время проведения ингаляции, а также после, побочных эффектов не наблюдалось.

При сравнении КТ-картины первого пациента при поступлении и в динамике в S 2, 6 правого легкого визуализируются множественные очаги по типу «дерева в почках», склонные к слиянию и формированию инфильтратов в субплевральных отделах, паратрахеальные, бифуркационные, правые бронхопульмональные лимфоузлы увеличены до 10 мм. В полости перикарда локально по передней стенке жидкость толщиной до 5 мм (рис. 4).

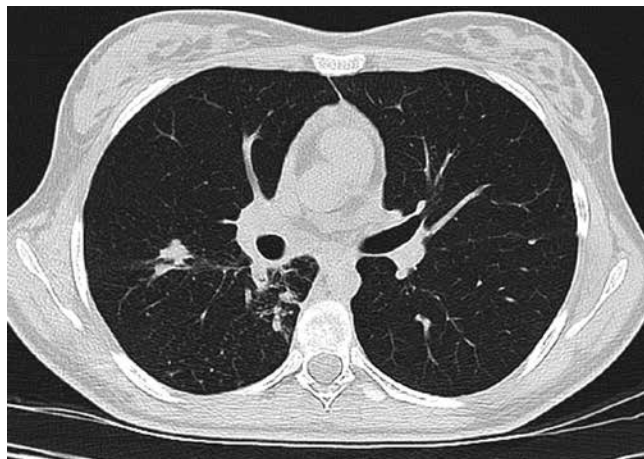
● **Рисунок 4.** КТ-картина легких до начала терапии сурфактантом

● **Figure 4.** CT-scan of the lungs before the surfactant inhalation



● **Рисунок 5.** КТ-картина легких после ингаляции сурфактантом

● **Figure 5.** CT-scan of the lungs after the surfactant inhalation



На контрольном исследовании от 2022 г. после проведения полного курса ингаляционной терапии сурфактантом объем описанных изменений резко сократился: сохраняются немногочисленные мелкие очаги, более плотные, чем при первичном исследовании, инфильтрация легочной ткани сохраняется в S 2, объем ее уменьшился, в S 6 на месте инфильтративных изменений отмечается формирование фиброзных тяжистых изменений и дифференцируются мелкие плотные очаги. Размер лимфоузлов сократился до 5–6 мм. В полости перикарда патологической жидкости не определяется. КТ-картина с положительной динамикой (рис. 5).

В случае второго пациента, при исследовании от декабря определяются обширные зоны инфильтрации, матового стекла, мелкие очаги и полости деструкции, визуализируются воздушные просветы бронхов (рис. 6).

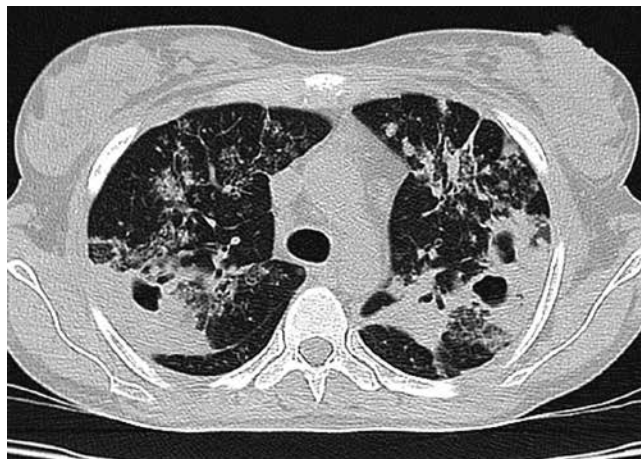
В июне объем описанных изменений значительно сократился, сохраняется единичная тонкостенная полость в S 2 справа диаметром до 25 мм. Визуализируются участки уплотнения легочной ткани, формирующие фиброзные изменения тяжистой формы, плотные мелкие очаги, участки матового стекла (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические случаи продемонстрировали успешное патогенетически обоснованное применение сурфактанта-БЛ у пациентов с ТБ органов дыхания: в первом случае – подростка с инфильтративным ТБ и ЛУ к Н, во втором – пациента с диссеминированным ТБ легких и пре-ШЛУ. Диагностика и лечение пациентов проводились на основании российских клинических рекоменда-

● **Рисунок 6.** КТ-картина легких до начала терапии сурфактантом

● **Figure 6.** CT-scan of the lungs before the surfactant inhalation



● **Рисунок 7.** КТ-картина легких после ингаляции сурфактантом

● **Figure 7.** CT-scan of the lungs after the surfactant inhalation



ций. Курсовое применение сурфактанта согласно инструкции по применению в комплексной терапии с основным курсом противотуберкулезной химиотерапии позволило значительно уменьшить инфильтрацию легочной ткани, что клинически выражалось в неосложненном течении COVID-19 у пациентки с деструктивным типом ТБ. Что касается пациента детского возраста, удалось избежать негативного сценария, а именно распада легочной ткани. По истечении полного курса терапии на месте обширной инфильтрации легочной ткани остался незначительный участок фиброза, что в дальнейшем никак не отразится на нормальном функционировании организма.

Поступила / Received 08.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2022
Принята в печать / Accepted 30.11.2022

Список литературы / References

1. Маркелов Ю.М., Лесонен А.С., Костина О. Фармакоэкономический анализ эффективности лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при введении клиент-ориентированного подхода. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(2):51–56. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2/05>. Markelov Yu.M., Lesonen A.S., Kostina O. Pharmacoeconomic evaluation of treatment effectiveness after introducing a client-oriented approach

- for patients with primary multidrug resistant tuberculosis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(2):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2/05>.
2. Нечаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Дергачев А.В., Пономарев С.Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации

- и информатизации здравоохранения; 2021. 112 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46584732>.
- Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Dergachyov A.V., Ponomaryov S.B. *Resources and activities of antituberculosis organizations in the Russian Federation in 2019–2020*. Moscow: Federal Research Institute for Health Care Organization and Information; 2021. 112 с. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46584732>.
3. Hunter R.L., Jagannath C., Actor J.K. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice: contradiction of long-held beliefs. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007;87(4):267–278. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2006.11.003>.
 4. North R.J., Jung Y.J. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:599–623. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635>.
 5. Schwab U., Rohde K.H., Wang Z., Chess P.R., Notter R.H., Russell D.G. Transcriptional responses of Mycobacterium tuberculosis to lung surfactant. *Microb Pathog*. 2009;46(4):185–193. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2008.12.006>.
 6. Szeliga J., Daniel D.S., Yang C.H., Sever-Chroneos Z., Jagannath C., Chroneos Z.C. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-mediated innate responses in tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(1):7–20. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2007.08.009>.
 7. Perez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid–protein interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(7–8):1676–1695. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2008.05.003>.
 8. Gilte C., Spring B., Bernhard W., Gebhard C., Basile D., Lauber K. et al. Differential effect of surfactant and its saturated phosphatidylcholines on human blood macrophages. *J Lipid Res*. 2007;48(2):307–317. <https://doi.org/10.1194/jlr.M600451-JLR200>.
 9. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(1):58–68. <https://doi.org/10.1038/nri1528>.
 10. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. *Сурфактантная система при туберкулезе легких*. М.: ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН; 2013. 265 с. Режим доступа: https://istina.msu.ru/media/publications/book/fa1/62c/8046679/Surfaktantnaya_sistema_pri_tuberkuloze_lyogkih.pdf. Erokhin V.V., Lepekha L.N., Erokhina M.V., Lovacheva O.V. *Surfactant system in pulmonary tuberculosis*. Moscow: Central Tuberculosis Research Institute; 2013. 265 p. (In Russ.) Available at: https://istina.msu.ru/media/publications/book/fa1/62c/8046679/Surfaktantnaya_sistema_pri_tuberkuloze_lyogkih.pdf.
 11. Chimote G., Banerjee R. Effect of mycolic acid on surface activity of binary surfactant lipid monolayers. *J Colloid Interface Sci*. 2008;328(2):288–298. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.08.022>.
 12. Wang Z., Schwab U., Rhoades E., Chess P.R., Russell D.G., Notter R.H. Peripheral cell wall lipids of Mycobacterium tuberculosis are inhibitory to surfactant function. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(3):178–186. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2007.11.003>.
 13. Chimote G., Banerjee R. Effect of mycobacterial lipids on surface properties of Curosurf: implications for lung surfactant dysfunction in tuberculosis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;30;162(1):73–79. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.04.004>.
 14. Yang H.Y., Li H., Wang Y.G., Xu C.Y., Zhao Y.L., Ma X.G. et al. Correlation analysis between single nucleotide polymorphisms of pulmonary surfactant protein A gene and pulmonary tuberculosis in the Han population in China. *Int J Infect Dis*. 2014;26:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1395>.
 15. Foreman M.G., Kong X., DeMeo D.L., Pillai S.G., Hersh C.P., Bakke P. et al. Polymorphisms in surfactant protein-D are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(3):316–322. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0360OC>.
 16. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front Med*. 2018;5:18. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00018>.
 17. Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Ермола Ю.А., Кубышкин А.В., Кальфа М.А., Крамарь Т.В., Герасченко А.В. Иммуногистохимическая оценка сурфактант-ассоциированного белка А при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;4(3):32–39. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-16-4-32-39>.
 18. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Yermola Yu.A., Kubyshkin A.V., Kalfa M.A., Kramar T.V., Geraschenko A.V. Immunohistochemical evaluation of surfactant-associated protein in fibrosis-cavernous pulmonary tuberculosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019;4(3):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-16-4-32-39>.
 19. Pondman K.M., Paudyal B., Sim R.B., Kaur A., Kouser L., Tsolaki A.G. et al. Pulmonary surfactant protein SP-D opsonises carbon nanotubes and augments their phagocytosis and subsequent pro-inflammatory immune response. *Nanoscale*. 2017;9(3):1097–1109. <https://doi.org/10.1039/c6nr08807d>.
 20. Vieira F., Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: the extrapulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat*. 2017;211:184–201. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.03.002>.
 21. Cabré E.J., Martínez-Calle M., Prieto M., Fedorov A., Olmeda B., Loura L.M.S., Pérez-Gil J. Homo- and hetero-oligomerization of hydrophobic pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C in surfactant phospholipid membranes. *J Biol Chem*. 2018;293(24):9399–9411. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000222>.
 22. Chimote G., Banerjee R. Lung surfactant dysfunction in tuberculosis: effect of mycobacterial tubercular lipids on dipalmitoylphosphatidylcholine surface activity. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2005;45(3–4):215–223. <https://doi.org/10.1016/j.colsurf.2005.08.014>.
 23. Chimote G., Banerjee R. Molecular interactions of cord factor with dipalmitoylphosphatidylcholine monolayers: implications for lung surfactant dysfunction in pulmonary tuberculosis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2008;65(1):120–125. <https://doi.org/10.1016/j.colsurf.2008.03.004>.
 24. Sidobre S., Nigou J., Puzo G., Rivière M. Lipoglycans are putative ligands for the human pulmonary surfactant protein A attachment to mycobacteria. Critical role of the lipids for lectin-carbohydrate recognition. *J Biol Chem*. 2000;275(4):2415–2422. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.4.2415>.
 25. Fakih D., Akiki Z., Junker K., Medlej-Hashim M., Waked M., Salameh P. et al. Surfactant protein D (SP-D) levels, polymorphisms and multimerization in COPD and asthma. *Respirology*. 2018;23(3):298–305. <https://doi.org/10.1111/resp.13193>.

Информация об авторах:

Павленко Елизавета Петровна, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; врач-фтизиатр, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 305511, Россия, Курская обл., Курский район, д. Щетинка; pavl-co.eliza@yandex.ru

Рачина Наталья Владимировна, к.м.н., главный врач, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 305511, Россия, Курская обл., Курский район д. Щетинка

Епифанова Светлана Владимировна, к.б.н., заместитель главного врача по медицинской части, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 305511, Россия, Курская обл., Курский район, д. Щетинка

Information about authors:

Elizabeth P. Pavlenko, Assistant of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology Department, Kursk State Medical University; 3, K. Marks St., Kursk, 305041, Russia; Tuberculosis Specialist, Regional Clinical Antituberculosis Center; v. Shchetinka, Kursk district, Kursk Oblast, 305511, Russia; pavl-co.eliza@yandex.ru

Natalia V. Rachina, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Regional Clinical Antituberculosis Center; v. Shchetinka, Kursk District, Kursk Oblast, 305511, Russia

Svetlana V. Epifanova, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Chief Physician for Medical Services, Regional Clinical Antituberculosis Center; v. Shchetinka, Kursk District, Kursk Oblast, 305511, Russia

Рациональный подход медикаментозной терапии острого бактериального синусита у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

М.Ю. Коркмазов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Н.В. Корнова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru

О.А. Гизингер², <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>, ogizinger@gmail.com

К.С. Зырянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0439-7709>, kirazyryanova@mail.ru

А.С. Белошангин¹, <https://orcid.org/0000-0001-5327-6973>, beloshangin1984@mail.ru

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. В комплексной терапии острого бактериального синусита широко используются препараты, оказывающие антибактериальное, противовоспалительное, муколитическое действие. В представленной статье рассмотрена эффективность применения фитопрепарата, содержащего стандартизированный миртол, лимонен, цинеол и альфа-пинен, в лечении острого синусита у пациентов, перенесших SARS-CoV-2.

Цель. Повысить эффективность консервативной терапии острого бактериального синусита у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (SARS-CoV-2), с использованием фитопрепарата комплексного действия.

Материалы и методы. В простом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 83 пациента, страдающих острым бактериальным синуситом, после перенесенной коронавирусной инфекции. Оценивалась эффективность, безопасность и сроки выздоровления в двух группах: пациентов (n = 41), принимавших стандартизированный миртол, лимонен, цинеол и альфа-пинен (фитотерапевтический препарат), в сравнении с группой (n = 42) принимавших антибактериальный препарат. Оценка степени тяжести клинических проявлений проводилась по шкале ВАШ, когнитивных функций и памяти проводилась при помощи стандартных психологических тестов, оценка качества жизни – по опроснику SNOT-22.

Результаты и обсуждение. Использование препарата Респиро Миртол форте, содержащего стандартизированный миртол, лимонен, цинеол и альфа-пинен, в комплексной терапии бактериального синусита у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (SARS-CoV-2), значительно улучшило клиническую симптоматику, когнитивные функции и качество жизни. Отмечена хорошая переносимость препарата, высокая эффективность и безопасность, выздоровление и улучшение качества жизни в более ранние сроки.

Выводы. В лечении пациентов с бактериальным синуситом у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (SARS-CoV-2), Респиро Миртол форте продемонстрировал высокое антибактериальное, противовоспалительное и муколитическое действие, хорошую биодоступность, переносимость и безопасность.

Ключевые слова: острый бактериальный синусит, стандартизированный миртол, фитопрепарат, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2

Для цитирования: Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Гизингер О.А., Зырянова К.С., Белошангин А.С. Рациональный подход медикаментозной терапии острого бактериального синусита у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Медицинский совет.* 2022;16(23):126–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-126-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A rational approach to drug therapy of acute bacterial sinusitis in patients who have had a coronavirus infection

Musos Yu. Korkmazov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>, Korkmazov74@gmail.com

Natalia V. Kornova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6077-2377>, versache-k@mail.ru,

Oksana A. Gizinger², <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>, ogizinger@gmail.com,

Kira S. Zyryanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0439-7709>, kirazyryanova@mail.ru,

Artem S. Beloshangin¹, <https://orcid.org/0000-0001-5327-6973>, beloshangin1984@mail.ru

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. In the complex therapy of acute bacterial sinusitis, drugs that have antibacterial, anti-inflammatory, mucolytic effects are widely used. The article discusses the effectiveness of the use of a phytopreparation containing standardized myrtol, limonene, cineol and alpha – pinene in the treatment of acute sinusitis in patients who have undergone SARS-CoV-2.

Aim. To increase the effectiveness of conservative therapy of acute bacterial sinusitis in people who have undergone a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) using a complex phytopreparation.

Materials and methods. A simple randomized controlled clinical research study involved 83 patients suffering from acute bacterial sinusitis after a coronavirus infection. Potential, safety and recovery time were evaluated in two groups: a group of patients (n = 41) taking standardized Myrtol limonell, cineol and alpha – pinene (a phytotherapeutic drug), compared with a group (n = 42) taking an antibacterial drug. The severity of clinical manifestations was assessed according to the VAS scale, cognitive functions and memory were carried out using standard psychological tests and an assessment of the quality of life according to SNOT-22.

Results and discussion. The use of Respero Myrtol forte, containing standardized Myrtol limonell, cineol and alpha-pinene, in the complex therapy of bacterial sinusitis in people who have undergone a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) has significantly improved clinical symptoms, cognitive functions and the quality of life. Good drug tolerance, high potential and safety, recovery and improvement of the quality of life at an early date were noted.

Conclusions. In the treatment of patients with bacterial sinusitis in people who have undergone a new coronavirus infection (SARS-CoV-2), Respero Myrtol forte has shown high antibacterial, anti-inflammatory and mucolytic effects, good bioavailability, tolerance and safety.

Keywords: acute bacterial sinusitis, standardized myrtol, phytopreparation, coronavirus infection, SARS-CoV-2

For citation: Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Gizinger O.A., Zyryanova K.S., Beloshangin A.S. A rational approach to drug therapy of acute bacterial sinusitis in patients who have had a coronavirus infection. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-126-135>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последних Федеральных клинических рекомендациях, разработанных Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов (НМАО) и утвержденных научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2021 г., и клинических рекомендациях, изданных Российским обществом ринологов в 2021 г., термин «острый синусит» (ОС) означает воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа длительностью < 12 нед. [1, 2]. При этом ОС сопровождается двумя или более симптомами: назальной обструкцией или ринореей; давлением/болезненностью давящего характера в проекции ОНП; гипосмией или аномией. Клинически сопровождаемая выраженной интоксикационной симптоматикой, значительно ухудшает качество жизни пациентов [3, 4]. Риноскопическое обследование с применением эндоскопов позволяет выявить характерную картину: отделяемое в среднем носовом ходе (чаще под средней носовой раковиной в виде гнойной полоски) слизистого или слизисто-гнояного характера, гиперемии и отек носовых раковин, деформацию носовой перегородки и т. д.

По распространенности воспалительные заболевания ОНП занимают одно из лидирующих мест. Отдельные литературные источники показывают, что до 15% госпитализированных в лор-стационары составляют пациенты с ОС [5]. Среди всех обратившихся на амбулаторный прием пациентов более 5% страдают ОС [6]. В то же время из общего количества (35–37%) стационарных больных с патологией верхних дыхательных путей (ВДП) 62% случаев составляют пациенты с ОС [7–9]. Особо надо отметить и частоту назначения антибактериальных средств (5-е место) при ОС среди всех заболеваний ВДП [10–12]. Основной пик заболеваемости ОС, наблюдавшийся ранее, как правило в осенне-зимний период,

в последнее время варьирует и, продолжая увеличиваться, все больше встречается у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. В этиологии развития ОС, по данным НИКИО им. Л.И. Свержевского, доминирующее место занимает респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ) – 90–98%, а при тяжелых формах – чаще бактериальная контаминация [13, 14].

В настоящее время наибольшую актуальность развития ОС, наравне с причинно-следственной связью ОРВИ, приобретают пандемии новой коронавирусной инфекции. По мнению многих авторов, острая вирусная инфекция SARS-CoV-2, вызванная коронавирусом 2-го типа, с 2019 г. и по настоящее время продолжает распространяться по всему миру и, постоянно мутируя, все больше и больше доставляет проблемы жителям планеты. Основными путями передачи инфекции продолжает быть воздушно-капельное и контактное проникновение, а входными воротами – респираторный и желудочно-кишечный тракты. Как правило, в патологический процесс при инфицировании SARS-CoV-2 вовлекаются не только легочная ткань и верхние дыхательные пути, но и другие органы: сердце, головной мозг, печень, почки, кишечник [15–17]. Со стороны ЦНС появляются депрессивные и тревожно-фобические расстройства, кохлеовестибулярные дисфункции, нарушаются когнитивные функции, психика и т. д. [18, 19]. В патогенезе SARS-CoV-2 наблюдается потенцирование синтеза большого количества провоспалительных цитокинов с уменьшением количества Т-лимфоцитов, что в свою очередь может отягощать клиническое течение ОС [20, 21]. Ускоренное повышение уровня провоспалительных цитокинов при коронавирусной инфекции связано с пироптозом – высвобождением большого количества медиаторов воспаления из-за повышенной репликации в клетках вирусов, которые и приводят к гибели клеток. Цитокины, продуцируемые при коронавирусной инфек-

ции, вызывают дисфункцию Т-лимфоцитов, нарушают их взаимодействие с макрофагами и дендритными клетками. Кроме того, SARS-CoV-2-инфекция сопровождается лимфопенией, связанной с прямым повреждающим действием вируса на лимфоциты и перераспределением клеток хемотаксисом, инфильтрацией ткани легких CD8+Т-лимфоцитами. Снижение количества В-лимфоцитов сопровождается дефицитом иммуноглобулинов и недостаточной активацией механизмов специфического иммунитета [15, 21, 22]. Как правило, такие изменения на клеточном уровне в организме человека могут сохраняться в течение 3–12 мес. с момента выздоровления, т. н. постковидный синдром. Все это приводит к резкому нарушению местного и общего иммунного ответа, снижению качества жизни пациентов, повышается риск развития острого синусита и других воспалительных заболеваний [23, 24]. Кроме того, в лечении SARS-CoV-2, особенно средних и тяжелых форм, часто применяют большое количество антибактериальных препаратов, которые создают высокий риск развития резистентности к бактериальной флоре при ОС.

Уместно акцентировать внимание на защитных функциях слизистой оболочки полости носа и ОНП, оказывающей определенный барьер триггерным агентам внешней среды, например, около 60–85% различных микроорганизмов, поллютантов атмосферного воздуха, пыльцы деревьев и т. д. во вдыхаемом воздухе абсорбируются в назальном секрете и инактивируются биологически активными веществами, секретирруемыми самой слизистой оболочкой. Существенную защитную роль выполняет мукоцилиарный клиренс, где благодаря слаженной работе реснитчатого эпителия элиминируется патологическое содержимое, поддерживается локальный специфический иммунитет гуморального и клеточного звена. Выработка IgA, IgM, IgG гуморального звена обеспечивается параганглиарными плазматическими клетками, а клеточным звеном являются тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, Т- и В-лимфоциты. Абсорбция иммуноглобулинов происходит в железах слизистой оболочки полости носа, и выделяются они на поверхность эпителия в качестве секреторных антигенов [17, 25–28]. Таким образом, становится понятным определение ОС как воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа и ОНП, а слизисто-гнойное отделяемое и наличие лицевых болей в проекции ОНП – особенность патогенетических механизмов продолжительностью не более 12 нед. [5, 9, 17].

Повышенное высвобождение на альтернативной стадии ОС из вовлеченных в воспаление клеток медиаторов воспаления и биологически активных веществ приводит к активации неспецифического врожденного и в более поздние сроки приобретенного адаптивного иммунитета. Ответной реакцией слизистой оболочки полости носа на вирусное, а затем и бактериальное воздействие является вазодилатация и повышение проницаемости сосудов, развитие отека, гиперсекреция и изменение качества назального секрета, угнетение мукоцилиарного клиренса. Продуцируются провоспалительные

цитокины (интерлейкин-1 и др.) и, как результат, наблюдается развитие общих симптомов воспаления [9, 29, 30].

Вызванный вирусной инфекцией патогенетический каскад воспаления при ОС приводит к дисфункции не только соустьев околоносовых пазух и нарушению реологических свойств назального секрета, но и устьев слуховых труб, повышает риски развития гнойных средних отитов. Вследствие сгущения патологического секрета в барабанной полости создаются благоприятные условия микробной контаминации, образования биопленок. При затяжном течении заболевания возникает высокий риск развития хронического гнойного среднего отита (ХГСО) с деструкцией и кариесом кости, образованием холестеатомы, заканчивающимися отохирургическими вмешательствами [31–38]. При поражении клеток решетчатого лабиринта чаще наблюдается постназальный синдром (postnasal drip), характеризующийся стеканием патологического отделяемого по задней стенке глотки. Если указанный синдром наблюдается в детском возрасте, то вероятность развития хронического аденоидита значительно возрастает. Для лечения и профилактики хронического аденоидита используют в комплексной терапии немедикаментозное воздействие на аденоидные вегетации, стабилизирующие локальный гомеостаз [39–44].

Безусловно, высвободившиеся в большом количестве медиаторы воспаления в результате активации клеток, участвующих в воспалении слизистой оболочки, приводят к нарастанию воспалительных изменений и увеличению толщины слизистой оболочки полости носа и ОНП, и это приводит к усилению дисфункции соустьев ОНП. Угнетение мукоцилиарного клиренса приводит к снижению эвакуации из синуса, накоплению продукции патологического секрета в пазухе. Морфологически данный этап воспаления в пазухе можно характеризовать как эпителиит. Обструкция соустья и нарушение мукоцилиарного транспорта вызывают стагнацию секрета бокаловидных клеток, снижение кислородного насыщения слизистой оболочки околоносовых пазух. Это состояние является благоприятной почвой для размножения бактериальной флоры в ОНП, и поэтому в этиологии ОС наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, и, по данным большинства исследований, они высеваются примерно в 70–75% случаев [45–47]. В соответствии с клиническими рекомендациями консервативная терапия острого бактериального синусита направлена на разрешение воспалительного процесса, удаление патогенной микрофлоры, восстановление функции соустьев пазух, нормализацию мукоцилиарного клиренса, восстановление местного и общего иммунитета. Основными методами терапии острого синусита средней тяжести течения является применение интраназальных кортикостероидов, элиминационной терапии, фитопрепаратов, гомеопатических средств, антибиотиков, особенно при затяжном течении. Актуальны физические методы воздействия в стадии альтерации и пролиферации [48–56].

При непринятии адекватных мер могут возникнуть внутричерепные осложнения с назальными ликвореями, требующие немедленной хирургической коррекции и пластики ликворных свищей с применением лазерных технологий [57, 58]. Вышесказанное подтверждает важность и необходимость дальнейшего изучения всех механизмов развития ОС, разбора патогенетических механизмов, совершенствования лечебной тактики. Отдельные аспекты преподаются ординаторам и аспирантам, врачам первичного звена и курсантам на циклах повышения квалификации и переподготовки [59].

Нежелательность применения антибиотикотерапии у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, определяет востребованность изучения возможностей применения фитопрепаратов в консервативной терапии острого синусита. Муколитики растительного происхождения являются симптоматической терапией. Существуют лекарственные препараты, прошедшие тщательный фитонинг и обладающие секретолитической и противовоспалительной активностью.

К таким лекарственным препаратам растительного происхождения относится стандартизированный миртол Респиро Миртол® форте¹ в форме кишечнорастворимых таблеток. Он содержит активное вещество миртол 300 мг, лимонен 75 мг, цинеол 75 мг, альфа-пинен 20 мг (код АТХ: R05CA10 «Комбинированные препараты»). Согласно официальной инструкции от компании-производителя и данным электронного издания справочника «Видаль», режим дозирования внутрь взрослым и детям старше 10 лет: за 30 мин до еды по 300 мг 3–4 раза в сутки – при остром воспалении, 2 раза в сутки – при хроническом воспалении, курсовое лечение для достижения удовлетворительного контроля симптомов 10 дней.

Стандартизированный миртол, который входит в состав данного лекарственного препарата, обладает комплексными механизмами действия: муколитическим, мукокинетическим, мукорегуляторным, антиоксидантным и противовоспалительным. Муколитическое действие связано с уменьшением вязкости и эластичности секрета бокаловидных клеток слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Мукокинетическое действие проявляется усилением частоты колебаний ресничек мерцательного эпителия, тем самым ускоряя транспорт назальной слизи. Мукорегуляторное действие – восстановление физиологического соотношения нейтральных и кислых муцинов с нормализацией вязкости назального секрета и увеличения скорости мукоцилиарного транспорта. Противовоспалительное действие стандартизированного миртола связано со снижением концентрации лейкотриенов (LTC₄/D₄/E₄) и простагландина E₂ и оказанием бактериостатического действия на патогенную флору, вызывающую синусит [9].

Антиоксидантное действие миртола связано с блокировкой активации лейкоцитов, торможением синтеза 5-липоксигеназы, образованием этилена, нейтрализа-

цией свободных ОН-радикалов, тем самым происходит коррекция повреждения клеток, вызванного процессами окисления и уменьшением токсического воздействия на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. Стандартизированный миртол был включен в рекомендации EP3OS для лечения острого синусита с высокой степенью достоверности результатов (Ib) и уровнем рекомендации А [15]. Кроме стандартизированного миртола, в состав Респиро Миртола входят еще и лимонен, цинеол и альфа-пинен. Лимонен – терпеновый углеводород, компонент масла апельсиновой кожуры. Содержится в цитрусовых и других эфирных маслах: лимона, мандарина, лайма, грейпфрута, бергамота, тмина, укропа, фенхеля, петрушки и др. Лимонен обладает широким спектром действия: противовоспалительным, мочегонным, отхаркивающим, седативным, спазмолитическим, желчегонным и регулирующим сердечную деятельность. Лимонен оказывает антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, снижает уровень воспалительных маркеров и выработку оксида азота в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух, оказывая дезинфицирующее действие. Также обладает антиоксидантным действием за счет подавления свободных радикалов, уменьшая воспалительный процесс и повреждение клеток слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Цинеол выделяют из эфирных масел листьев эвкалипта шарикового, марьяна корня, полыни цитварной, руты пахучей, шалфея мускатного, мяты перечной, розмаринового масла. В состав цинеола входит несколько элементов: медь, цинк, железо, йод, магний, кальций.

Цинеол – моноциклический терпен, оказывает антисептическое, отхаркивающее действие. При системном применении быстро всасывается через кровеносное русло, разжижает патологическое отделяемое и обладает мощным антисептическим действием. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, части вирусов, простейших и грибов. Действуя на дренажную функцию мерцательного эпителия, нормализует мукоцилиарный транспорт. Обладает широким спектром общего воздействия: седативным, репаративным на слизистые оболочки, гипогликемическим, анальгезирующим.

Альфа-пинен обладает высокой антибактериальной активностью к устойчивым антибиотикам штамма *Staphylococcus aureus* MRSA и *Campylobacter jejuni*. Кроме того, использование альфа-пинена снижает активацию макрофагов, которые усиливают воспалительные процессы в организме. Способность ингибировать синтез гидролитического фермента ацетилхолинэстеразы позволяет улучшить память и повысить внимание. У пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, часто отмечается недостаток ацетилхолина, приводящий к нарушениям когнитивных функций и памяти.

Таким образом, к настоящему времени накоплен значительный опыт этиопатогенетических механизмов развития ОС, определена лечебная тактика. Тем не менее,

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Респиро Миртол® форте для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/gelomyrtol_forte_15674.

несмотря на достаточное количество исследований по Респиро Миртолу в качестве секретолитика, в литературе имеются единичные сведения о клинической эффективности в терапии ОС у пациентов с анамнезом перенесенной коронавирусной инфекции, что и предопределяет необходимость проведения исследований.

Цель. Определить клиническую эффективность фитопрепарата, содержащего стандартизированный миртол, лимонен, цинеол и альфа-пинен, в комплексной терапии пациентов с острым бактериальным синуситом в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого исследования с использованием клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических и статистических методов. Достоверность полученных данных определялась достаточным числом пациентов и применением адекватных сертифицированных лабораторных методов исследования. Исследование проводили в условиях медицинского центра г. Челябинска, являющегося клинической базой ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, в 2020–2021 гг.

Было обследовано и пролечено 83 пациента, из них 41 мужчина и 43 женщины. Возраст больных составил от 20 до 56 лет, средний возраст – $38 \pm 3,6$ года.

Из исследования исключались пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями желчного пузыря, мочекаменной болезнью, неконтролируемой бронхиальной астмой, беременные и в период лактации, декомпенсированными заболеваниями печени, наследственной непереносимостью фруктозы, с аллергическими реакциями (просто с аллергическими реакциями) на цитрусовые.

В исследование были включены пациенты с острым синуситом, подтвержденным клинически и инструментально, ранее перенесшие коронавирусную инфекцию в течение не более 6 мес. Диагноз был поставлен в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным ОС в РФ, Федеральными клиническими рекомендациями, разработанными НМАО и утвержденными научно-практическим советом МЗ РФ в 2021 г., международными рекомендациями European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps (EPOS 2020 г.). Диагноз устанавливался на основании активных жалоб, данных клинического обследования и результатов лабораторных и рентгенологических исследований (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, риноцитограмма, исследование мукоцилиарного транспорта, эндоскопические и лучевые методы диагностики). Все включенные в исследование пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с основами законодательства РФ «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ», в соответствии с приказами МЗ РФ №266 от 19.07.2003 г., приказом Росздравнадзора №2325-Пр/06 от 17.10.2006 г.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке (Statistica 10.0 for Windows). Достоверность различий между показателями группы исследования и группы контроля с применением критерия Манна – Уитни, анализ процентного соотношения между показателями был рассчитан с использованием Z-критерия, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, незначимыми – при $p > 0,05$, в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,05$) полученные результаты обсуждали как тенденцию.

Критериями оценки эффективности консервативной терапии являлись: динамика клинических проявлений (заложенность носа, количество патологических выделений из носа, головная боль, боль в области проекции околоносовых пазух, нарушение обоняния, общие интоксикационные симптомы), данные инструментального и эндоскопического обследования, результаты лабораторных исследований. Анализ жалоб пациентов, результаты осмотра полости носа и околоносовых пазух при инструментальном осмотре и эндоскопии, результаты клинического исследования крови проводили до начала терапии. Эффективность и безопасность применения препаратов оценивали на 3-й и 7-й сут. на основании динамики клинических проявлений, риноскопической картины, мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, клинического исследования крови, по наличию или отсутствию побочных явлений.

У 83 пациентов были выявлены жалобы на затруднение носового дыхания, гнойные выделения из полости носа, нарушение обоняния, болезненность в области проекции околоносовых пазух, головную боль, постоянную или периодическую заложенность ушей, нарушение когнитивных функций и памяти.

Все пациенты были разделены на две группы в соответствии с проводимой консервативной терапией. В 1-ю группу вошли 42 пациента, они согласно медико-экономическим стандартам получали амоксициллин + клавулановая кислота 875 + 125 мг по 1 таблетке 2 раза в день, антигистаминные препараты (дезлоратадин 5 мг 1 раз в день), местно деконгестанты в виде капель в нос 3 раза в день, муколитики (ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день), промывание полости носа по Прозэцу. Пациентам 2-й группы (41 человек) – Респиро Миртол форте по 1 капсуле 3 раза в день, антигистаминные препараты (дезлоратадин 5 мг 1 раз в день), местно деконгестанты 3 раза в день, промывание полости носа по Прозэцу.

Оценка степени тяжести клинических проявлений проводилась по шкале ВАШ, когнитивных функций и памяти – при помощи стандартных психологических тестов и оценки качества жизни по опроснику SNOT-22.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-й и 7-й день лечения получены положительные результаты терапии, указывающие на снижение количества жалоб пациентов. Разница в динамике жалоб пациентов 1-й и 2-й групп, зарегистрированная на 3-й и 7-й день, была достоверно значимой (табл. 1).

- **Таблица 1.** Динамика основных клинических симптомов у больных острым синуситом при разных схемах терапии
- **Table 1.** Dynamics of the main clinical symptoms in patients with acute sinusitis with different treatment regimens

Клинический симптом	1-я группа (n = 42)			2-я группа (n = 41)		
	До лечения	Через 3 дня после лечения	Через 7 дней после лечения	До лечения	Через 3 дня после лечения	Через 7 дней после лечения
Затруднение носового дыхания	42 (100%)	14 (33,3%)	6 (14,29%)	41 (100%)	4 (9,76%)	1 (2,44%)
Слизисто-гнойное/гнойное отделяемое из носа	42 (100%)	14 (33,3%)	7 (16,67%)	41 (100%)	4 (9,76%)	1 (2,44%)
Постназальный синдром (утренний кашель)	31 (73,81%)	19 (45,24%)	14 (33,3%)	33 (80,49%)	6 (14,63%)	1 (2,44%)
Головная боль/лицевая боль	39 (92,86%)	12 (24,57%)	3 (7,14%)	37 (90,24%)	4 (9,76%)	-
Нарушение обоняния	27 (64,29%)	21 (50%)	12 (24,57%)	25 (60,98%)	6 (14,63%)	-
Нарушение когнитивных функций и памяти	41 (97,62%)	41 (97,62%)	41 (97,62%)	41 (100%)	23 (56,1%)	11 (26,83%)

Оценка когнитивных функций и памяти проводилась при помощи стандартных психологических тестов.

На 3-й день терапии во 2-й группе, получавшей Респиро Миртол форте, были выявлены достоверные клинические изменения: значительно уменьшились жалобы на затруднение носового дыхания ($p < 0,05$), наличие отделяемого из полости носа и выраженности постназального синдрома ($p < 0,05$), на головную/лицевую боль ($p < 0,05$), нарушение обоняния ($p < 0,05$), отмечалось улучшение когнитивных функций и памяти ($p < 0,05$).

Всем пациентам проводилась оценка скорости мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа (сахариновый тест по общепринятой методике).

До начала лечения (первые сутки) отмечалось выраженное угнетение МЦК у всех пациентов, участвующих в исследовании ($19,4 \pm 1,7$ мин). При проведении терапии восстановление скорости мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа во 2-й группе проходило достоверно быстрее ($p < 0,05$), чем в 1-й (табл. 2).

Улучшение показателей в риноцитогамме в 1-й группе достоверно получено не было. Во 2-й группе к 3-му и 7-му дню отмечалось достоверно значимое снижение

уровня нейтрофилов в назальной слизи (табл. 3). Это расценивалось нами как показатель противовоспалительного действия препарата Респиро Миртол форте.

Динамика показателей периферической крови оценивалась на 7-й день терапии.

Улучшение показателей в клиническом анализе периферической крови в 1-й группе достоверно получено не было. Во 2-й группе к 7-му дню отмечалось достоверно значимое снижение количества лейкоцитов, палочко-ядерных форм нейтрофильных гранулоцитов лейкоцитов, увеличение количества лимфоцитов и снижение скорости оседания эритроцитов, а также снижение С-реактивного белка (табл. 4). Это расценивалось нами как показатель противовоспалительного действия препарата Респиро Миртол форте.

В 1-й группе улучшение состояния пациентов по шкале ВАШ отмечалось на 5-й день терапии, в группе 2 – на 3-й день. Сроки выздоровления в 1-й группе – более 8 дней, во 2-й группе – менее 7 дней.

ВЫВОДЫ

При применении препарата Респиро Миртол форте в комплексной терапии острого синусита у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, отмечается достоверно более быстрое ($p < 0,05$) разрешение воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах по сравнению с традиционной схемой лечения. Средняя продолжительность лечения в группе пациентов, получавших Респиро Миртол форте, оказалась меньше на 3 сут.

За счет влияния альфа-пинема, входящего в состав препарата Респиро Миртол форте, происходит частичное

- **Таблица 2.** Динамика мукоцилиарного клиренса у больных острым синуситом при разных схемах терапии
- **Table 2.** Dynamics of mucociliary clearance in patients with acute sinusitis with different treatment regimens

Сутки	1-я группа (n = 42)	2-я группа (n = 41)
Первичный осмотр	$19,4 \pm 1,7$ мин	$19,4 \pm 1,7$ мин
Сроки улучшения (3–4-й дни)	$15,4 \pm 1,2$ мин	$8,3 \pm 1,3$ мин*
Сроки выздоровления (6–8-й дни)	$9,8 \pm 0,9$ мин	$6,5 \pm 0,2$ мин*

* $p < 0,05$.

- **Таблица 3.** Динамика риноцитогаммы у больных острым синуситом при разных схемах терапии
- **Table 3.** Dynamics of rhinocytogram in patients with acute sinusitis with different treatment regimens

Сутки	1-я группа (n = 42)			2-я группа (n = 41)		
	эозинофилы	нейтрофилы	слизь	эозинофилы	нейтрофилы	слизь
Сроки улучшения (3-й день)	2%	83%	+++	1%	65%*	+++*
Сроки выздоровления (7-й день)	2%	60%	++	1%	28%*	+

* $p < 0,05$.

● **Таблица 4.** Показатели периферической крови у пациентов с острым синуситом
 ● **Table 4.** Peripheral blood parameters in patients with acute sinusitis

Показатели	Референсные значения здоровых людей	1-я группа (n = 42)		2-я группа (n = 41)	
		До лечения	Через 7 дней после лечения	До лечения	Через 7 дней после лечения
Количество эритроцитов	$5,57 \pm 0,32 \times 10^{12}/л$	$5,36 \pm 0,67 \times 10^{12}/л$	$5,35 \pm 0,66 \times 10^{12}/л$	$5,34 \pm 0,67 \times 10^{12}/л$	$5,34 \pm 0,68 \times 10^{12}/л$
Уровень гемоглобина	$148,23 \pm 2,99 г/л$	$126,23 \pm 2,9 г/л$	$124,4 \pm 2,7 г/л$	$126,23 \pm 2,9 г/л$	$126 \pm 2,7 г/л$
Количество лейкоцитов	$4,5-9,0 \times 10^9/л$	$16,7 \pm 1,12 \times 10^9/л$	$14,3 \pm 1,08 \times 10^9/л$	$16,5 \pm 1,12 \times 10^9/л$	$9,3 \pm 1,1 \times 10^9/л$
Общее число нейтрофилов	48–78%	$76 \pm 2\%$	$68 \pm 2\%$	$77 \pm 2\%$	$54 \pm 2\%$
Количество палочкоядерных форм нейтрофильных гранулоцитов лейкоцитов	5%	$8 \pm 1\%$	$7 \pm 1\%$	$8 \pm 2\%$	$3 \pm 1\%$
Лимфоциты	19–37%	$17 \pm 2\%$	$17 \pm 3\%$	$16 \pm 3\%$	$32 \pm 2\%$
Моноциты	3–10%	$7 \pm 3\%$	$6 \pm 2\%$	$7 \pm 3\%$	$6 \pm 2\%$
Эозинофилы	1–5%	$4 \pm 2\%$	$5 \pm 2\%$	$4 \pm 2\%$	$4 \pm 1\%$
СОЭ, по Вестергрену	$10 \pm 1 мм/ч$	$36 \pm 2 мм/ч$	$26 \pm 2 мм/ч$	$35 \pm 2 мм/ч$	$17 \pm 2 мм/ч$
С-реактивный белок	$0,01 \pm 0,01 мг/л (p < 0,05)$	$5,67 \pm 0,65 мг/л$	$4,65 \pm 0,67 мг/л$	$5,72 \pm 0,64 мг/л$	$2,34 \pm 0,65 мг/л$

восстановление когнитивных функций и памяти у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию ($p < 0,05$).

Восстановление скорости мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки полости носа при применении в комплексной терапии препарата Респиро Миртол форте достоверно быстрее ($p < 0,05$), чем в группе с применением стандартной схемы лечения.

Препарат Респиро Миртол форте не вызывает выраженных побочных эффектов и с первых дней применения уменьшает воспалительные реакции в полости носа и околоносовых пазухах.



Поступила / Received 08.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2022
 Принята в печать / Accepted 01.11.2022

Список литературы / References

- Карнеева О.В., Гуров А.В., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И. и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2.
- Карнеева О.В., Гуров А.В., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И. et al. *Acute sinusitis: clinical guidelines*. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Moscow; 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2.
- Лопатин А.С., Шиленкова В.В. (ред.). *Острый синусит: клинические рекомендации*. Российское общество ринологов. М.; 2021. Режим доступа: <http://rhinology.ru/2021/09/15/obnovlennye-klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-ostrij-rinosinusit>.
- Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.
- Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Чиньков Н.А. Характер цефалгии при острых и хронических синуситах, их влияние на качество жизни. *Российская оториноларингология*. 2009;(2):96–101. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565167>.
- Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Chin'kov N.A. The nature of cephalgia in acute and chronic sinusitis, their impact on the quality of life. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2009;(2):96–101. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565167>.
- Patel G.B., Kern R.C., Bernstein J.A., Hae-Sim P., Peters A.T. Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1522–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.031>.
- Morcom S., Phillips N., Pastuszek A., Timperley D. Sinusitis. *Aust Fam Physician*. 2016;45(6):374–377. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/june/sinusitis>.
- Шишева А.К., Коркмазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура*. 2011;(26):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
- Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patient with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Obrazovanie, Zdravookhraneniye, Fizicheskaya Kultura*. 2011;(26):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
- Ah-See K. Sinusitis (Acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:0511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275132>.
- Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации (проект)*. М.; 2020. 35 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/clin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР.v1_2019%20-%20финал.pdf.
- Baranov A.A., Lobzin J.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute Respiratory Viral Infection (ARVI): Clinical Guidelines (Draft)*. Moscow; 2020. 35 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/clin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР.v1_2019%20-%20финал.pdf.
- Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Панченко П.И., Рязанцев С.В. Возможности топической терапии бактериальных ЛОР-инфекций. *Медицинский совет*. 2021;(18):44–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
- Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Ryzantsev S.V. Possibilities of topical treatment of bacterial ENT infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
- Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б., Данилюк Л.И. Место муколитиков в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2019;(20):52–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-52-56>.
- Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B., Danilyuk L.I. Place of mucolytics in treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-52-56>.

12. Санталова Г.В. Терапия риносинуситов у детей. *Медицинский совет*. 2021;(11):36–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-36-41>. Santalova G.V. Therapy of rhinosinusitis in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(11):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-36-41>.
13. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Лучшева Ю.В., Мусаев К.М., Карасов А.Б. Проблема лечения синусита на фоне аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2019;(8):110–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-110-114>. Kryukov A.I., Turovsky A.B., Kolbanova I.G., Luchsheva Yu.V., Musaev K.M., Karasov A.B. The problem with treating sinusitis against the background of allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(8):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-110-114>.
14. Гуров А.В., Юшкина М.А. Базисный принцип патогенетической терапии гнойно-воспалительной патологии лор-органов. *Медицинский совет*. 2021;(4):96–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-96-102>. Gurov A.V., Yushkina M.A. The basic principle of pathogenetic therapy of purulent-inflammatory pathology of ENT organs. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-96-102>.
15. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С. и др. COVID-19: только научные факты. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020;(1):5–22. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>. Zhmerenetsky K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Senkevich O.A., Gorokhovskiy V.S. et al. COVID-19: Scientific facts only. *Far Eastern Medical Journal*. 2020;(1):5–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>.
16. Sur D.K.C., Plesa M.L. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician*. 2018;(98(3)):171–176. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2018/0801/p171.html>.
17. Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P.V., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
18. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(5 Suppl.):76–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>. Korkmazov M.Yu., Lengina M.A. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleo-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;(5 Suppl.):76–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>.
19. Segboer C.L., Terreehorst I., Gevorgyan A., Hellings P.W., van Drunen C.M., Fokkens W.J. Quality of Life Is Significantly Impaired in Nonallergic Rhinitis Patients. *Allergy*. 2018;(73(5)):1094–1100. <https://doi.org/10.1111/all.13356>.
20. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, Interferon-Like Cytokines, and Their Receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8–32. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>.
21. Кормазов А.М., Корнова Н.В., Белощангин А.С., Солтыс А.М., Санюкович А.А. Роль цитокинов в хирургическом стресс-ответе в раннем послеоперационном периоде у ринохирургических больных. *Российский иммунологический журнал*. 2019;(22(3)):1201–1205. Режим доступа: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/502>. Korkmazov A.M., Kornova N.V., Beloshangin A.S., Soltyis A.M., Sanyukovich A.A. The role of cytokines in a surgical stress response to early postoperative period in rhinosurgery patients. *Russian Journal of Immunology*. 2019;22(3):1201–1205. (In Russ.) Available at: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/502>.
22. Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., Hymowitz S.G. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71–109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101512>.
23. Талибов А.Х., Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Кривопалов А.А., Гришаев Н.В. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;(21(4)):29–41. Режим доступа: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1595>. Talibov A.Kh., Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Krivopalov A.A., Grishaev N.V. Personalized Approach to Improving the Quality of Life and Psychophysical Readiness of Weightlifters Through the Correction of Sensory and Vasomotor Disorders of ENT Organs. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(4):29–41. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1595>.
24. Karimi M., Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>.
25. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297–304. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>. Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Solodovnik A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic suppurative otitis media against the background of the use of physical methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
26. Кормазов А.М., Кормазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37020756>. Korkmazov A., Korkmazov M. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Russian Journal of Immunology*. 2018;12(3):325–328. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37020756>.
27. Хисамова А.А., Гизингер О.А., Корнова Н.В., Зырянова К.С., Кормазов А.М., Белощангин А.С. Исследование иммунологической и микробиологической эффективности терапии куркумином и метионином, входящих в состав разрабатываемых капсул. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):305–310. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>. Khisamova A.A., Gizinger O.A., Kornova N.V., Zyryanova K.S., Korkmazov A.M., Beloshangin A.S. Studies of immunological and microbiological efficiency of the therapy of curcumin and methionine in the developed capsules. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):305–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>.
28. Ленгина М.А., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносеопластике и возможности их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2012;(6):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767>. Lengina M.A., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I. Biochemical indicators of the stress of the mucous membrane of the cavity at rino-septoplasty and possibility of their correction. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2012;(6):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767>.
29. Popovich S.V., Katerenchuk I.P., Traameel S. – Bioregulatory Approach in the Treatment of Inflammation. *Mold Med J*. 2017;60(2):45–48. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1051099>.
30. Кормазов М.Ю., Зырянова К.С., Белощангин А.С. Оценка клинической эффективности фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике рецидивов острых риносинуситов у детей г. Челябинска. *Медицинский совет*. 2016;(7):90–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>. Korkmazov M.Yu., Zyryanova K.S., Beloshangin A.S. Evaluation of clinical efficacy of a phytotherapeutic drug in the treatment and prevention of recurring acute rhinosinusitis in children of Chelyabinsk. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):90–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-90-93>.
31. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Кормазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтик С.Ю. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>. Dubinets I.D., Sinitskiy A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative modification of proteins of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
32. Зырянова К., Дубинец И., Ершова И., Кормазов М. Стартовая терапия острого среднего отита у детей. *Врач*. 2016;(1):43–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25769633>. Zyryanova K., Dubinets I., Ershova I., Korkmazov M. Initial therapy for acute otitis media in children. *Vrach*. 2016;1:43–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25769633>.
33. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тюях М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Sychugov G.V., Tyukhai M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to the data of light and electron microscopy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
34. Кормазов М.Ю., Крюков А.И., Дубинец И.Д., Тюях М.В., Учаев Д.А., Маркелов А.В. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>. Korkmazov M.Yu., Kryukov A.I., Dubinets I.D., Tyukhai M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Classification of structural changes in bone tissue in chronic purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(1):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
35. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Смирнов А.А., Горбунов А.В. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом по данным ЛОР-отделения

- города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(Suppl. 5):64–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
- Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Smirnov A.A., Gorbunov A.V. Comparative analysis of the nature and dynamics of the surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the otorhinolaryngological department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(Suppl. 5):64–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
36. Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Солодовник А.В. Дифференцированный подход к лечению экссудативного среднего отита с применением мукоурегирующей терапии в детском возрасте. *Российская оториноларингология*. 2014;2(69):31–34. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21338641>.
- Zyryanova K.S., Dubinet I.D., Korkmazov M.Y., Solodovnik A.V. Differentiated approach to the treatment of exudative otitis media with application mucoregulatory therapy in childhood. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014;2(69):31–34. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21338641>.
37. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Белощангин А.С. Успехи и возможности современной отоларингологии при хроническом среднем отите в Челябинской области. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2013;3(94)–95. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943272>.
- Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Beloshangin A.S. Successes and opportunities of modern otosurgery in chronic otitis media in the Chelyabinsk region. *Vestnik Chelyabinskoy Oblastnoy Klinicheskoy Bolnitsy*. 2013;3(94)–95. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943272>.
38. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И., Учаев Д.А., Ангелович М.С. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):44–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
- Dubinet I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Uchaev D.A., Angelovich M.S. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients with chronic suppurative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(5):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
39. Щетинин С.А., Гизингер О.А., Кормазов М.Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(3–1):255–257. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
- Shchetinin S.A., Gizinger O.A., Korkmazov M.Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods of their correction using ozone therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2015;9(3–1):255–257. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
40. Гизингер О.А., Корнова Н.В., Зырянова К.С., Иванова Р.А., Назарова В.Е. Эффективность комплексной терапии хронического аденоидита с использованием монохроматического когерентного излучения с длиной волны 635 нм. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(3):1113–1117. <https://doi.org/10.31857/S102872210007236-4>.
- Gizinger O.A., Kornova N.V., Zyryanova K.S., Ivanova R.A., Nazarova V.E. Efficiency of complex therapy of chronic adenoiditis using monochromatic coherent radiation with a wave length of 635 nm. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(3):1113–1117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210007236-4>.
41. Зырянова К.С., Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;3(3):27–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>.
- Zyryanova K.S., Korkmazov M.Yu., Dubinet I.D. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of diseases of ENT organs in children. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;3(3):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>.
42. Гизингер О., Щетинин С., Кормазов М., Никушкина К. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач*. 2015;7(7):56–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24719835>.
- Gizinger O., Shchetinin S., Korkmazov M., Nikushkina K. Ozonated oil in the combination therapy of adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;7(7):56–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24719835>.
43. Щетинин С.А., Кормазов М.Ю., Гизингер О.А., Коченгина С.А., Сокол Е.В. Эффективность терапии хронического аденоидита у детей, проживающих в городе Челябинске по результатам передней активной риноманометрии и цитокинового профиля смывов с поверхности глоточной миндалины. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2015;3(3):59–62. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943297>.
- Shchetinin S.A., Gizinger O.A., Korkmazov M.Y., Kochengina S.A., Sokol E.V. Efficiency of therapy of chronic recurrent adenoiditis for the children of resident in city Chelyabinsk on results front active rhinomanometry and cytokine profile of washings of from the surface of oesophageal amygdale. *Vestnik Chelyabinskoy Oblastnoy Klinicheskoy Bolnitsy*. 2015;3(3):59–62. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943297>.
44. Гизингер О., Кормазов М., Щетинин С. Иммуностимулирующая терапия при хроническом аденоидите у детей. *Врач*. 2015;9(9):25–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24260171>.
- Gizinger O., Korkmazov M., Shchetinin S. Immunostimulatory therapy for chronic adenoiditis for children. *Vrach*. 2015;9(9):25–28. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24260171>.
45. Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Талалайко Ю.В., Киселева О.А. Возможности ингаляционного применения комбинированных препаратов в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2014;3(3):28–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-28-31>.
- Kunelskaya N.L., Turovskiy A.B., Izotova G.N., Talalayko Yu.V., Kiselyova O.A. Options for the Use of Combination Inhalers in the Treatment of Acute Sinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;3(3):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-28-31>.
46. Анготоева И.Б., Пшенников Д.С. Ингаляционная терапия нетяжелых форм острого бактериального риносинусита. *Медицинский совет*. 2018;6(84)–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-84-88>.
- Angotoeva I.B., Pshennikov D.S. The Inhalation Therapy of Moderate Forms of Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;6(84)–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-84-88>.
47. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Кормазов А.М. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутринососные хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(Suppl. 5):33–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
- Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the postoperative therapy in patients who underwent intra-nasal surgical interventions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(Suppl. 5):33–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
48. Дегтярева И.Н., Фадеева Н.И., Буданова Л.И., Кузовкин В.А., Стебаева Л.Ф. Изучение влияния диоксида на субклеточные фракции микробной клетки. *Фармакология и токсикология*. 1981;44(3):330–334.
- Degtyareva I.N., Fadeeva N.I., Budanova L.I., Kuzovkin V.A., Stebaeva L.F. Study of the effect of dioxidine on the subcellular fractions of microbial cells. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1981;44(3):330–334. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546>.
49. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Значение биорегуляционной терапии при лечении риносинусита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;2(11):51–53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita.
- Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Smirnov I.V. The Importance of Bioregulatory Therapy in the Treatment of Rhinosinusitis. *RMJ. Medical Review*. 2019;2(11):51–53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita.
50. Кормазов М.Ю. Теории биорезонанса и возможности его применения в лор-практике. *Российская оториноларингология*. 2009;2(39):92–96. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565166>.
- Korkmazov M.Yu. Theories of bioresonance and the possibility of its application in ENT practice. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2009;2(39):92–96. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565166>.
51. Кормазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;2(2):59–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
- Korkmazov M.Yu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;2(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
52. Ammerschlager H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract – Comparison of a Homeopathic Complex Remedy with Xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. (In German) <https://doi.org/10.1159/000082934>.
53. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятие стеновой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(Suppl. 1):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
- Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinet I.D., Smirnov A.A., Kornova N.V. Influence of Non-Drug Therapy on Rehabilitation Time and Skeet Shooting after Rhinosurgical Interventions. *Human. Sport. Medicine*. 2020;20(Suppl. 1):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
54. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В., Дедова М.Г. Использование фитопрепаратов в профилактике и лечении патологии дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2019;12(64)–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.
- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Merkusina A.V., Dedova M.G. The use of herbal remedies in the prevention and treatment of pathology of the respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;12(64)–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.

55. Коркмазов М.Ю., Солодовник А.В., Коркмазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет*. 2021;(18):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.A., Korkmazov A.M., Lengina M.A. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>. (In Russ.)
56. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Грабовская В.А. Возможности ингаляционной терапии в лечении острого и обострения хронического риносинусита у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):64–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-64-71>.
Karpova E.P., Tulupov D.A., Grabovskaya V.A. Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-64-71>.
57. Коркмазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Ястремский А.П. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;(18):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
Korkmazov M.Yu., Angelovich M.S., Lengina M.A., Yastremsky A.P. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
58. Vasco C.T.C., Morais H.C., Avelino M.A.G. Systematic Review of the Literature on Surgical Treatment of Chronic Rhinosinusitis in Children: What Is the Best Approach? *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018068. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018068>.
59. Коркмазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21204693>.
Korkmazov M.Yu., Zyryanova K.S., Dubinets I.D., Kornova N.V. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21204693>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Коркмазов М.Ю.
 Концепция и дизайн исследования – Коркмазов М.Ю., Гизингер О.А.
 Написание текста – Корнова Н.В., Зырянова К.С., Белошангин А.С.
 Сбор и обработка материала – Зырянова К.С., Белошангин А.С.
 Обзор литературы – Корнова Н.В.
 Перевод на английский язык – Зырянова К.С.
 Анализ материала – Коркмазов М.Ю.
 Статистическая обработка – Корнова Н.В.
 Редактирование – Коркмазов М.Ю., Гизингер О.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Коркмазов М.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Musos Yu. Korkmazov
 Study concept and design – Musos Yu. Korkmazov, Oksana A. Gizinger
 Text development – Natalia V. Kornova, Kira S. Zyryanova, Artem S. Beloshangin
 Collection and processing of material – Kira S. Zyryanova, Artem S. Beloshangin
 Literature review – Natalia V. Kornova
 Translation into English – Kira S. Zyryanova
 Material analysis – Musos Yu. Korkmazov
 Statistical processing – Natalia V. Kornova
 Editing – Musos Yu. Korkmazov, Oksana A. Gizinger
 Approval of the final version of the article – Musos Yu. Korkmazov

Информация об авторах:

Коркмазов Мусос Юсуфович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; korkmazov74@gmail.com
Корнова Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; versache-k@mail.ru
Гизингер Оксана Анатольевна, д.б.н., профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ogizinger@gmail.com
Зырянова Кира Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; kirazyryanova@mail.ru
Белошангин Артем Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; beloshangin1984@mail.ru

Information about the authors:

Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; korkmazov09@gmail.com
Natalia V. Kornova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; versache-k@mail.ru,
Oksana A. Gizinger, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Microbiology and Virology of the Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ogizinger@gmail.com
Kira S. Zyryanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; kirazyryanova@mail.ru
Artem S. Beloshangin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; beloshangin1984@mail.ru

Клиническая эффективность мукоактивной терапии 7%-м гипертоническим раствором у пациентов с острым бронхитом

А.А. Зайцев^{1,2✉}, a-zaicev@yandex.ru, Н.А. Куликова^{1,2}, Е.А. Филон¹, И.Е. Будорагин¹, В.Е. Беднова¹, Р.Э. Сардалова^{1,2}

¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

² Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 11

Резюме

Введение. В подавляющем числе случаев этиологическими агентами острого бронхита у взрослых являются респираторные вирусы. Однако рутинная практика ведения таких пациентов нередко включает назначение антибиотиков. При этом основой лечения острого бронхита является назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты. **Цель** программы – изучить эффективность и безопасность применения 7%-го гипертонического раствора у больных острым бронхитом.

Материалы и методы. В программу были включены 50 пациентов, из которых 25 участников получали Ингасалин® форте (7%-й гипертонический раствор), 25 пациентов составили контрольную 2-ю группу, в которой участники принимали другие препараты в качестве мукоактивной терапии (рутинная клиническая практика).

Результаты. Выраженность продуктивного кашля у пациентов 1-й группы составила по шкале тяжести кашля $2,24 \pm 0,4$ балла, во 2-й – $2,4 \pm 0,5$ балла. На 4-е сутки отмечено значимое уменьшение выраженности как дневного, так и ночного кашля у подавляющего числа пациентов. При этом выраженность дневного кашля на 4-е сутки терапии в 1-й группе составила $1,36 \pm 0,5$, а во 2-й группе – $1,7 \pm 0,5$. В эти же сроки количество больных острым бронхитом со значительным уменьшением выраженности кашля в 1-й группе составило 16 (64%), тогда как во 2-й группе – 8 (32%) чел.

Заключение. Таким образом, применение 7%-го гипертонического раствора сопровождалось хорошим эффектом в виде выраженного регресса кашля у пациентов с острым бронхитом.

Ключевые слова: острый бронхит, продуктивный кашель, 7%-й гипертонический раствор, симптоматическая терапия, небулайзер

Благодарности. Программа проводилась при поддержке фармацевтической компании ООО «Солофарм».

Для цитирования: Зайцев А.А., Куликова Н.А., Филон Е.А., Будорагин И.Е., Беднова В.Е., Сардалова Р.Э. Клиническая эффективность мукоактивной терапии 7%-м гипертоническим раствором у пациентов с острым бронхитом. *Медицинский совет.* 2022;16(23):136–141. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-136-141>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of mucoactive therapy with 7% hypertonic saline in patients with acute bronchitis

Andrey A. Zaitsev^{1,2✉}, a-zaicev@yandex.ru, Natalya A. Kulikova^{1,2}, Ekaterina A. Filon¹, Ivan E. Budoragin¹, Violetta E. Bednova¹, Rayana E. Sardalova^{1,2}

¹ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia

² Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Introduction. Respiratory viruses are the overwhelming etiological agents of acute bronchitis in adults. However, the routine management of such patients often includes the prescription of antibiotics. The primary treatment for acute bronchitis is the administration of mucoactive agents to liquefy and improve sputum flow.

The aim is to investigate the efficacy and safety of 7% hypertonic solution in patients with acute bronchitis.

Materials and methods. A total of 50 patients were enrolled, of whom 25 participants received Ingasalin® forte (7% hypertonic solution) and 25 patients formed a second control group in which participants received other drugs as mucoactive therapy (routine clinical practice).

Results. Severity of productive cough in Group 1 patients equaled $2,24 \pm 0,4$ points, in Group 2 – $2,4 \pm 0,5$ points. On the 4th day there was a significant reduction in the severity of both daytime and nighttime cough in the vast majority of patients. At the same time, severity of daytime cough on the 4th day of treatment in Group 1 was equal to $1,36 \pm 0,5$, and in Group 2 – to $1,7 \pm 0,5$. During the same period, the number of AB patients with a significant reduction in cough severity in group 1 was 16 (64%), while in group 2 – 8 (32%).

Conclusion. Thus, the use of 7% hypertonic solution was accompanied by a good effect in the form of a pronounced cough regression in patients with AB.

Keywords: acute bronchitis, productive cough, 7% hypertonic solution, symptomatic therapy, nebulizer

Acknowledgements. The programme was supported by the pharmaceutical company Solopharm Ltd.

For citation: Zaitsev A.A., Kulikova N.A., Filon E.A., Budoragin I.E., Bednova V.E., Sardalova R.E. Clinical efficacy of mucoactive therapy with 7% hypertonic saline in patients with acute bronchitis. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(23):136–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-136-141>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый бронхит (ОБ) относится к наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии, что связано с высокой заболеваемостью, достигающей 30–40% ежегодно [1, 2]. По результатам эпидемиологических исследований именно ОБ является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью в амбулаторной практике [3–5]. Под ОБ понимают остро или подостро возникшее воспаление нижних отделов дыхательных путей преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный), продолжающийся не более 2 нед., в сочетании с характерными признаками инфекции нижних отделов респираторного тракта (хрипы, дискомфорт в грудной клетке, одышка) [1–6]. С клинической точки зрения ОБ характеризуется остро возникшим кашлем, продолжающимся менее 14 дней, в сочетании по крайней мере с одним из таких симптомов, как отделение мокроты, одышка, свистящие хрипы в легких или дискомфорт в грудной клетке [7].

В подавляющем числе случаев этиологическими агентами ОБ у взрослых являются респираторные вирусы [8–10], спектр которых представлен вирусами гриппа А и В, парагриппа, а также респираторно-синцитиальным вирусом, человеческим метапневмовирусом, реже заболевание обусловлено коронавирусной (исключая вирус SARS-CoV-2), аденовирусной и риновирусной инфекцией [11–13]. На долю *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae* приходится не более 5–7% от всех случаев заболевания [14]. *Bordetella pertussis* встречается в 5–10% случаев [15]. Учитывая данный факт, применение при ОБ антимикробных препаратов не рекомендовано. Однако следует признать, что рутинная практика ведения пациентов с ОБ изобилует назначением антибиотиков. Для исправления ситуации, связанной с их широким необоснованным назначением при ОБ, необходимо проведение масштабных образовательных программ среди как врачей, так и пациентов, использование широкой практики определения в крови уровня С-реактивного белка (на основании данного показателя решать вопрос о назначении антибактериальных препаратов [16]), и, конечно, наиболее важным моментом является внедрение принципов рациональной симптоматической терапии [17]. Это важно, так как ведение пациентов с ОБ в амбулаторной практике, помимо неоправданной антибиотикотерапии, характеризуется использованием нестероидных противовоспалительных средств в высоких дозах, широким нерациональным применением бронхолитиков, препаратов с недоказанной противовирусной активностью и пр. [17]. При этом основой лечения ОБ является назначение мукоактивных препара-

тов для разжижения и улучшения отхождения мокроты [18]. Выбор мукоактивного препарата при ОБ должен проводиться индивидуально с учетом механизма действия, риска возникновения побочных эффектов, наличия сопутствующей патологии и возможных противопоказаний.

Отдельной строкой необходимо выделить возможность использования при ОБ мукоактивных препаратов из группы мукокинетиков. Эти лекарственные средства преимущественно увеличивают толщину золь-слоя слизи и способствуют эвакуации мокроты из бронхов [18]. В частности, мукокинетиком прямого действия является гипертонический раствор (3%-й или 7%-й), который способен увеличивать гидратацию жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, и таким образом улучшать удаление из них секрета. Результаты исследований, которые доказали бы эффективность данной стратегии у взрослых пациентов с ОБ, не так много. Кроме того, сомнения по применению гипертонического раствора связаны с наличием гиперреактивности дыхательных путей у пациентов с ОБ, что, по мнению ряда практикующих врачей, может спровоцировать бронхоспазм. Эти данные и послужили триггером для проведения программы по изучению эффективности и безопасности применения гипертонического раствора у пациентов с ОБ.

Цель программы – изучить клиническую эффективность и безопасность применения 7%-го гипертонического раствора (Ингасалин® форте) в сравнении со стандартной (рутинная практика) мукоактивной терапией пациентов с ОБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программу наблюдения включались госпитализированные в пульмонологическое отделение пациенты 18–65 лет, предъявлявшие жалобы на продуктивный кашель с подтвержденным медицинской документацией диагнозом ОБ.

Критерии включения пациентов в программу:

- возраст от 18 до 65 лет;
- подтвержденный медицинской документацией диагноз ОБ;
- наличие продуктивного кашля, требующего назначения мукоактивной терапии.

Критерии, препятствующие включению пациентов в программу наблюдения:

- непереносимость компонентов, входящих в состав применяемых медицинских изделий, препаратов;
- тяжелое состояние, требующее направления в отделение реанимации и интенсивной терапии;
- клинко-рентгенологические признаки пневмонии или другой инфекции, способной изменить клиническое течение заболевания и последующую оценку клинической эффективности проводимой терапии;

■ наличие сопутствующей патологии, способной изменить течение заболевания и повлиять на оценку мукоактивной терапии;

■ беременность, кормление грудью;

■ алкоголизм, наркотическая зависимость.

В программу были включены 50 пациентов, из которых 25 участников (1-я группа) получали Ингасалин® форте (7%-й гипертонический раствор) по 1 ампуле (5 мл) ингаляционно через небулайзер 2 раза в день в течение 5 дней, а 25 пациентов составили контрольную 2-ю группу, в которой принимали другие препараты в качестве мукоактивной терапии (рутинная клиническая практика, т. е. врач самостоятельно принимал решение о назначении того или иного препарата). Чаще всего использовались следующие лекарственные средства: амброксол – 44%, ацетилцистеин – 28%, карбоцистеин – 16% и бромгексин – 12%.

Для создания групп использовался метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в исследование участнику присваивался соответствующий порядковый номер: нечетные номера (1, 3, 5 и т. д.) составили 1-ю группу (Ингасалин® форте), четные (2, 4, 6 и т. д.) вошли во 2-ю группу.

Проводился анализ выраженности кашля по шкале тяжести кашля (табл. 1) исходно и в динамике на 4-е и 8-е сутки заболевания (визит 2 и 3 соответственно), а также оценивалось количество пациентов с купированным симптомом на 4-е и 8-е сутки болезни. Скорость разрешения ночного кашля также проводилась в указанные сроки. Безопасность терапии оценивалась на основании мониторинга жизненно важных показателей участников программы и любых жалоб пациентов, регистрировались все нежелательные явления с последующим анализом их связи с приемом лекарственных препаратов.

Программа выполнялась в соответствии с существующими правилами симптоматической терапии продуктивного кашля и утвержденными инструкциями по применению лекарственных препаратов и медицинского изделия Ингасалин® форте.

Статистический анализ произведен с помощью пакета статистических программ (Statistical Analysis System). Изучаемые показатели представлены в виде среднего, стандартного отклонения, а также медианы. Их попарное сравнение осуществлялось с помощью критерия Уилкоксона в силу ненормального распределения данных. Дискретные величины (например, доля пациентов с отсутствием кашля) представлены в виде количества (процента) в группе, их межгрупповые сравнения осуществлены с помощью точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости установлен равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы оказались идентичны по возрасту и полу. Возраст получавших 7%-й гипертонический раствор пациентов, включенных в 1-ю группу, составил $20,04 \pm 1,02$ года, во 2-ю – $20,2 \pm 1,2$ года. Все включенные в программу пациенты с ОБ – мужчины. Сопутствующей патологии, оказывающей влияние на течение ОБ, у всех

● **Таблица 1.** Шкала тяжести кашля, баллы

● **Table 1.** Cough severity scale, points

Дневной кашель	
Нет кашля	0
Единичные (1–2) эпизоды кашля	1
Кратковременные эпизоды кашля более 2 раз	2
Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3
Частый кашель, снижающий дневную активность	4
Тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5
Ночной кашель (во время ночного сна)	
Нет кашля	0
Кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля	1
Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз	2
Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз	3
Частое прерывание сна из-за кашля	4
Кашель, не дающий возможности заснуть	5

пациентов зарегистрировано не было. Курильщиками являлись 5 пациентов из 1-й группы, 4 пациента – из 2-й, стаж курения составил от 1 года до 3 лет.

У 13 пациентов в 1-й группе и 14 пациентов во 2-й на момент включения в программу регистрировалась фебрильная температура тела, для ее купирования применялись анальгетики-антипиретики (парацетамол, ибупрофен).

У всех пациентов с ОБ наблюдался продуктивный кашель, требовавший назначения мукоактивных препаратов. Одышки, нарушений функции легких не определялось (показатель SpO_2 у всех пациентов 96% и выше). Средний срок появления продуктивного кашля в 1-й группе составил $1,32 \pm 0,8$ дня, во 2-й – $1,64 \pm 0,8$ дня. Перед госпитализацией все пациенты получали симптоматическую терапию анальгетиком-антипиретиком (парацетамол, ибупрофен) и в ряде случаев мукоактивный препарат – как правило, бромгексин. Обращал на себя внимание тот факт, что у 7 пациентов 1-й группы и 9 пациентов 2-й был кашель с отхождением мокроты гнойного характера (зеленоватый цвет отделяемого). Большинство пациентов отмечали умеренно выраженный кашель по интенсивности, 6 пациентов в 1-й группе и 4 пациента во 2-й отмечали более выраженный кашель. Несмотря на тот факт, что ОБ является заболеванием вирусной этиологии, 9 пациентам 1-й группы и 10 во 2-й на амбулаторном этапе проводилась антимикробная терапия. Общая слабость в той или иной степени выраженности наблюдалась у всех пациентов.

Лабораторные показатели участников программы были следующими: средний показатель уровня гемоглобина в 1-й группе – $150,7 \pm 11,9$ г/л, во 2-й – $148,6 \pm 10,03$ г/л, количество лейкоцитов в 1-й группе – $7,2 \pm 2,3 \times 10^9$ /л, во 2-й – $6,8 \pm 1,42 \times 10^9$ /л. Обращает на себя внимание уровень С-реактивного белка – $12,3 \pm 9,9$ мг/л в 1-й группе и $13,2 \pm 9,3$ мг/л во 2-й, что свидетельствует о вирусной этиологии процесса и отсутствии необходимости в назначении антимикробных препаратов. При рентгенологиче-

ском и спирометрическом исследовании патологии не было выявлено. Клинико-лабораторные показатели пациентов представлены в *табл. 2*.

Выраженность кашля у пациентов 1-й группы по шкале тяжести кашля составила $2,24 \pm 0,4$ балла, во 2-й – $2,4 \pm 0,5$ балла. На визите 2 (4-е сутки) отмечено значимое уменьшение выраженности как дневного, так и ночного кашля у подавляющего числа пациентов. При этом выраженность дневного кашля на 4-е сутки терапии в 1-й группе составила $1,36 \pm 0,5$, а во 2-й – $1,7 \pm 0,5$ балла. Выраженность ночного кашля на 4-е сутки наблюдения в 1-й группе составила $0,8 \pm 0,57$, во 2-й – $0,96 \pm 0,7$ балла. Таким образом, применение 7%-го гипертонического раствора сопровождалось хорошим эффектом в виде выраженного регресса кашля у пациентов с ОБ (*табл. 3*).

На визите 3 (8-е сутки) выраженность дневного кашля в 1-й группе составила $0,4 \pm 0,5$, во 2-й – $0,68 \pm 0,5$ балла; выраженный ночной кашель не беспокоил всех пациентов, включенных в программу. Средняя длительность купирования выраженного дневного кашля (2 и более балла), требующего продолжения терапии, составила: в 1-й группе – $3,56 \pm 0,65$ дня, ночного кашля – $1,32 \pm 0,14$ дня; во 2-й группе дневного кашля – $3,88 \pm 0,7$ дня, ночного кашля – $1,68 \pm 0,98$ дня.

В ходе проведенного анализа по показателю доли пациентов с отсутствием жалоб на кашель на визите 2 (4-е сутки) и 3 (8-сутки) также отмечена более высокая эффективность небулайзерной терапии 7%-м гипертоническим раствором. На визите 2 количество пациентов с ОБ со значительным уменьшением выраженности кашля (1 балл по шкале кашля) в 1-й группе составило 16 (64%), тогда как во 2-й группе – 8 (32%). На визите 3 (8-е сутки наблюдения) в 1-й группе большинство пациентов отметили регресс кашля – 14 (56%), во 2-й – 8 (32%). На *рисунке* представлена доля пациентов с наличием/отсутствием кашля (0–1 балл по шкале тяжести кашля).

По мнению врачей, только у одного пациента наблюдалась индивидуальная непереносимость применения гипертонического раствора: субъективно отмечал неприятный вкус во рту во время ингаляции, что потребовало отменить назначенную терапию.

Известно, что эффективность 7%-го раствора была установлена в нескольких исследованиях у больных муковисцидозом и бронхоэктазами [19, 20], что позволяет предположить его эффективность и у пациентов с ОБ. Например, известно, что применение 7%-го гипертонического раствора у больных муковисцидозом сопровождалось улучшением отделения мокроты и снижением выраженности воспаления в бронхах за счет подавления продукции интерлейкина 8 в бронхиальном секрете [19]. В другом исследовании применение гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой (Ингасалин® форте) позволило снизить интенсивность изнуряющего продуктивного кашля на 68% у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 [21]. Также имеются данные, что использование 3%-го раствора с гиалуроновой кислотой (Ингасалин®) у детей с ОБ является эффективным методом воздействия

● **Таблица 2.** Клинико-лабораторные показатели пациентов с острым бронхитом по группам исследования

● **Table 2.** Clinical and laboratory parameters of patients with acute bronchitis by study group

Показатель	Группа Ингасалин® форте (n = 25)	Группа Рутинная практика (n = 25)
Возраст, лет	$20,04 \pm 1,02$	$20,2 \pm 1,2$
Курение, n (%)	5 (20%)	4 (16%)
Температура тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$, n (%)	13 (52%)	14 (56%)
Сатурация SpO_2 , %	$96,7 \pm 1,3$	$96,5 \pm 1,8$
Частота сердечных сокращений, мин	$86,4 \pm 9,7$	$86,8 \pm 9,5$
Частота дыхания, мин	$18,0 \pm 0,5$	$18,2 \pm 0,8$
Время до появления продуктивного кашля, дни	$1,32 \pm 0,8$	$1,64 \pm 0,8$
Гемоглобин, г/л	$150,7 \pm 11,9$	$148,6 \pm 10,03$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,2 \pm 2,3$	$6,8 \pm 1,42$
С-реактивный белок, мг/л	$12,3 \pm 9,9$	$13,2 \pm 9,3$

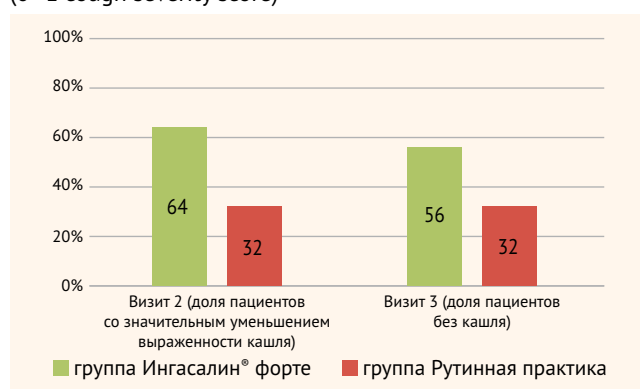
● **Таблица 3.** Динамика тяжести кашля у пациентов с острым бронхитом по визитам, $M \pm SD$ (min – max)

● **Table 3.** Dynamics of cough severity in patients with acute bronchitis by visit, $M \pm SD$ (min – max)

Характеристика	Визит	Группа Ингасалин® форте (n = 25)	Группа Рутинная практика (n = 25)
Дневной кашель	1	$2,24 \pm 0,4$ (2–3)	$2,4 \pm 0,5$ (2–3)
	2	$1,36 \pm 0,5$ (1–3)	$1,7 \pm 0,5$ (1–3)
	3	$0,4 \pm 0,5$ (0–1)	$0,68 \pm 0,5$ (0–2)
Ночной кашель	1	$1,2 \pm 0,6$ (0–2)	$1,36 \pm 0,6$ (0–2)
	2	$0,8 \pm 0,6$ (0–2)	$0,96 \pm 0,7$ (0–2)
	3	$0,0 \pm 0,0$ (0–0)	$0,2 \pm 0,4$ (0–1)

● **Рисунок.** Доля пациентов с наличием/отсутствием кашля (0–1 балл по шкале тяжести кашля)

● **Figure.** Proportion of patients with presence/absence of cough (0–1 cough severity score)



на продуктивный кашель [22]. В то же время объективных данных об использовании 7%-го гипертонического раствора у взрослых пациентов с ОБ не было. В данном исследовании Ингасалин® форте продемонстрировал объективные результаты в отношении значительного уменьшения выраженности продуктивного кашля у пациентов с ОБ, а также показал хорошую переносимость терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты расширяют наше понимание физиологии продуктивного кашля у пациентов с ОБ и позволяют использовать 7%-й гипертонический раствор с гиалуроновой кислотой (Ингасалин® форте) в клинической практике. Использование через небулайзер 7%-го гипертонического раствора (Ингасалин® форте) обе-

спечивает более выраженный регресс кашля у пациентов с ОБ в сравнении со стандартной мукоактивной терапией. Кроме того, 7%-й гипертонический раствор с гиалуроновой кислотой (Ингасалин® форте) демонстрирует хороший профиль безопасности и переносимости.



Поступила / Received 26.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2022
Принята в печать / Accepted 14.12.2022

Список литературы / References

- Чучалин А.Г. (ред.). Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 800 с. Chuchalin A.G. (ed.). *Pulmonology. National leadership. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 800 p. (In Russ.)
- Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., File T.M. Jr, Musher D.M., Fine M.J. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):347–382. <https://doi.org/10.1086/313954>.
- Wenzel R.P., Fowler A.A. 3rd. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMc061493>.
- Albert R.H. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1345–1350. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/1201/p1345.html>.
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl. 6):E1–59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>.
- Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Острый бронхит. *Фарматека*. 2015;(14):89–95. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/31936>.
- Zaitsev A.A., Kulagina I.Ts. Acute bronchitis. *Farmateka*. 2015;(14):89–95. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/31936>.
- Falsey A.R., Criddle M.M., Kolassa J.E., McCann R.M., Brower C.A., Hall WJ. Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(3):200–202. <https://doi.org/10.1086/501612>.
- Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub2>.
- Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E., Cooper R.J., Hickner J.M., Hoffman J.R., Sande M.A. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med*. 2001;134(6):521–529. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00021>.
- Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.P., Braman S.S., Brightling C.E. et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(Suppl. 1):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
- Tackett K.L., Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25(6):586–590. <https://doi.org/10.1177/0897190012460826>.
- Muñoz F., Carvalho M.S. Efecto del tiempo de exposición a PM(10) en las urgencias por bronquitis aguda. *Cad Saude Publica*. 2009;25(3):529–539. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009000300008>.
- Ott S.R., Rohde G., Lepper P.M., Hauptmeier B., Bals R., Pletz M.W. et al. Die Rolle von Viren bei tiefen Atemwegsinfektionen des Erwachsenen. Teil 2: Akute Bronchitis, exazerbierte COPD, Pneumonie und Influenza. *Pneumologie*. 2010;64(1):18–27. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215197>.
- Wadowsky R.M., Castilla E.A., Laus S., Kozy A., Atchison R.W., Kingsley L.A. et al. Evaluation of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. *J Clin Microbiol*. 2002;40(2):637–640. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.2.637-640.2002>.
- Riffelmann M., Littmann M., Hülse C., O'Brien J., Wirsing von König C.H. Pertussis bei Erwachsenen: Häufigkeit, Symptome und Kosten. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131(50):2829–2834. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957208>.
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36–41. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94153>.
- Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondratyeva T.V. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36–41. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94153>.
- Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *PMJ*. 2009;17(23):1525–1529. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Napravleniya_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciy/.
- Zaitsev A.A. Directions of pharmacotherapy and prevention of acute respiratory viral infections. *RMJ*. 2009;17(23):1525–1529. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Napravleniya_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciy/.
- Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. *Кашель*. М.: Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко; 2015. 59 с. Zaitsev A.A., Okovity S.V., Kryukov E.V. *Cough*. Moscow: Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; 2015. 59 p. (In Russ.)
- Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J., Grealley P., McElvaney N.G. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1517–1523. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0072OC>.
- Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–1835. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.019>.
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Складарова Д.Б., Александров А.Л., Егорова Н.В. Эффективность применения комбинированного средства 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Медицинский совет*. 2021;(16):85–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-85-91>.
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Skliarova D.B., Aleksandrov A.L., Egorova N.V. The effectiveness of combination of 7% hypertonic saline and 0.1% natrii hyaluronas in patients with chronic obstructive pulmonary disease who have suffered a new coronavirus infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-85-91>.
- Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Глухова М.В., Лурье Е.В. Применение гипертонического раствора у детей с острым бронхитом. *Медицинский совет*. 2021;(17):78–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-78-84>.
- Denisova A.R., Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D., Glukhova M.V., Lurie E.V. Application of hypertonic saline in children with acute bronchitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-78-84>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Зайцев Андрей Алексеевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; заведующий кафедрой пульмонологии, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; a-zaitsev@yandex.ru
Куликова Наталья Александровна, врач-пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; врач-пульмонолог, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 11; serenata10@mail.ru

Филон Екатерина Александровна, врач-пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; filon_94@mail.ru

Будорагин Иван Евгеньевич, врач-пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; budoragin7@mail.ru

Беднова Виолетта Евгеньевна, врач-пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; vil.bednova98@mail.ru

Сардалова Райяна Элиевна, врач-пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; врач-пульмонолог, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 11; sardalovaray@mail.ru

Information about the authors:

Andrey A. Zaitsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; a-zaicev@yandex.ru

Natalya A. Kulikova, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Pulmonologist, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; serenata10@mail.ru

Ekaterina A. Filon, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; filon_94@mail.ru

Ivan E. Budoragin, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; budoragin7@mail.ru

Violetta E. Bednova, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; vil.bednova98@mail.ru

Rayana E. Sardalova, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Pulmonologist, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; sardalovaray@mail.ru

Роль тромбоцитопении в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени: мнение экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии

М.В. Маевская^{1✉}, mvmaevskaya@me.com, **Е.Н. Бессонова^{2,3}**, **Н.И. Гейвандова⁴**, **Е.А. Киценко⁵**, **Н.В. Корочанская^{6,7}**, **В.Г. Морозов⁸**, **Ю.В. Хоронько⁹**

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1

² Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

³ Свердловский областной гепатологический центр, Свердловская областная клиническая больница №1; 602102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

⁴ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

⁵ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

⁶ Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодарский край, Краснодар, Прикубанский внутригородской округ, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2

⁷ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

⁸ Медицинская компания «Гепатолог»; 443063, Россия, Самара, ул. Сердобская, д. 36а

⁹ Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Семь ведущих экспертов страны в области терапевтической и хирургической гепатологии отвечают на актуальные вопросы: насколько актуальна для повседневной клинической практики тромбоцитопения у пациентов с хроническим диффузным заболеванием печени (ХДЗП), какова в среднем пропорция пациентов, нуждающихся в коррекции тромбоцитопении в связи с плановыми и экстренными хирургическими/инвазивными вмешательствами, и как выполняется коррекция тромбоцитопении, если в этом возникает необходимость. Все эксперты единодушны во мнении, что при ХДЗП тромбоцитопения наиболее часто встречается на стадии цирроза. Далее с экспертами обсуждались вопросы общего количества пациентов с ХДЗП, доли лиц с тромбоцитопенией, пропорции пациентов с тромбоцитопенией – нуждающихся в хирургических вмешательствах, экспертов просили привести схемы коррекции тромбоцитопении, которые они используют в своей практической работе. В фокусе внимания экспертов было обсуждение пациентов, которые имеют уровень тромбоцитов менее 50 тыс/мкл и нуждаются в плановых оперативных вмешательствах/инвазивных процедурах. Все эксперты единодушно стратифицируют эти вмешательства согласно риску геморрагических осложнений: высокий – более 1,5%, низкий – менее 1,5%. Наиболее распространенный и доступный метод для коррекции тромбоцитопении в настоящее время – это переливание тромбоцитарной массы. Другие продукты крови применяются по показаниям в целях коррекции плазменных нарушений в системе гемостаза. Подробно со всей этой информацией, а также статистическими показателями можно ознакомиться в этой статье.

Ключевые слова: цирроз печени, распространенность, заболеваемость, экспертное мнение, потребность в хирургических вмешательствах, тромбоцитарная масса, агонисты рецептора тромбопоэтина

Для цитирования: Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Морозов В.Г., Хоронько Ю.В. Роль тромбоцитопении в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени: мнение экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии. *Медицинский совет*. 2022;16(23):142–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-2>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of thrombocytopenia in the clinical management of patients with liver cirrhosis: opinion of experts in therapeutic and surgical hepatology

Marina V. Maevskaya^{1✉}, mvmaevskaya@me.com, **Elena N. Bessonova^{2,3}**, **Natalia I. Geyvandova⁴**, **Evgeniy A. Kitsenko⁵**, **Natalia V. Korochanskaia^{6,7}**, **Viacheslav G. Morozov⁸**, **Yury V. Khoronko⁹**

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

² Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

³ Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 602102, Russia

⁴ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

⁵ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovskiy Lane, Moscow, 119991, Russia

⁶ Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Prikubansky Intracity District, Krasnodar, Krasnodar Territory, 350012, Russia

⁷ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

⁸ Medical Company "Hepatologist"; 36a, Serdobsкая St., Samara, 443063, Russia

⁹ Rostov State Medical University; 29, Nahichevskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Seven of the country's leading experts in the field of therapeutic and surgical hepatology answer questions on this issue: how relevant is thrombocytopenia in patients with CLD for clinical practice, what is the average proportion of patients who need correction of thrombocytopenia before scheduled and emergency surgical/invasive interventions and how is thrombocytopenia correction performed. All experts are unanimous in the opinion that thrombocytopenia is most common at the stage of cirrhosis. Further, the experts discussed the issues of the total number of patients with CLD, the proportion of patients with thrombocytopenia at all, the proportion of patients with thrombocytopenia in need of surgical interventions, the experts were asked to provide schemes for correcting thrombocytopenia, which they use in their clinical practice. The focus of the experts' attention was on the discussion of patients who have a platelet level of less than 50 000/μl and need scheduled surgical interventions / invasive procedures. All experts unanimously stratify these interventions according to the risk of hemorrhagic complications: high – more than 1.5%, low – less than 1.5%. The most common and available method for the correction of thrombocytopenia at present is platelet transfusion. Details of all this information, as well as statistical data, can be found in this article.

Keywords: liver cirrhosis, prevalence, morbidity, expert opinion, need for surgical interventions, platelet mass, thrombopoietin receptor agonists

For citation: Maevskaya M.V., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaia N.V., Morozov V.G., Khoronko Y.V. The role of thrombocytopenia in the clinical management of patients with liver cirrhosis: opinion of experts in therapeutic and surgical hepatology. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):142–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-2>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) – финальная стадия хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) – характеризуется развитием тяжелых осложнений и потенциально несет в себе большую финансовую нагрузку на государство. Естественное течение ЦП включает в себя две стадии: компенсированную, как правило бессимптомна, и декомпенсированную (развивается клинически значимая портальная гипертензия и печеночная недостаточность). Декомпенсированная стадия цирроза печени проявляет себя различными осложнениями, среди которых чаще всего наблюдаются асцит, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и печеночная энцефалопатия. В число осложнений цирроза, помимо основных вышеперечисленных, входят нарушения функции почек, сердца, дыхательной системы, системные и локальные инфекции. Продолжительность жизни пациентов с компенсированным ЦП, если удастся элиминировать этиологический фактор заболевания, составляет более 12 лет и сопоставима с таковой в общей популяции. При декомпенсированном ЦП пациенты живут в среднем около двух лет [1].

Типичным признаком портальной гипертензии служит цитопения (тромбоцитопения, лейкопения, анемия). Она характерна как для компенсированного, так и декомпенсированного ЦП и связана с синдромом гиперспленизма, т. е. способностью, увеличенной вследствие портальной гипертензии селезенки быстрее, чем это происходит

в физиологических условиях, разрушать клетки крови. Чаще всего в клинической практике у пациентов с циррозом печени мы встречаемся с тромбоцитопенией той или иной степени тяжести, она служит визитной карточкой заболевания и обычно не требует терапевтического вмешательства. Ситуация резко меняется, если пациент нуждается в оперативном вмешательстве или инвазивной процедуре со средним/высоким риском геморрагических осложнений. Тогда на уровень тромбоцитов смотрят другими глазами и выбирают оптимальную тактику, которая во многом зависит от того, какого рода вмешательство должно быть выполнено: плановое или экстренное. В любом случае экономические затраты на таких пациентов высоки, поэтому хотелось бы понять, насколько часто они требуют внимания специалистов в нашей стране. Для ответов на эти вопросы был организован экспертный совет, в состав которого вошли ведущие специалисты РФ в области терапевтической и хирургической гепатологии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. ОБЩИЕ ДАННЫЕ

Во всем мире ЦП стал причиной более 1,32 млн (95% UI 1,27–1,45) смертей в 2017 г. [2]. В России заболеваемость циррозом печени в 2017 г. составила 2 491 на 100 000 населения [2]. Это очень высокая цифра, актуальность которой с учетом современных статистических сводок оценить сложно. Члены экспертного совета в своей работе

использовали данные по отдельным специализированным лечебным учреждениям в РФ и собственные наблюдения.

В Московской области создан собственный регистр больных с заболеваниями печени. Этот статистический инструмент позволяет собирать информацию о диагностированных болезнях печени на любой стадии, а также оценивать вклад конкретного этиологического фактора. Количество впервые обратившихся пациентов с любой патологией печени в период с 2011 по 2017 г. составило, согласно регистру, 21 228 человек, из них число больных с ЦП любой этиологии – 2 244 человека, т. е. 10,5% [3]. Сложно экстраполировать эти данные на население данного региона ввиду близости Москвы и того факта, что многие пациенты обращаются за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения столицы.

Известный центр, который более 20 лет занимается пациентами с заболеваниями печени, – Клиника им. академика В.Х. Василенко Сеченовского Университета, отделение гепатологии (Москва), – опубликовал собственные статистические данные. Изучена документация пациентов, обратившихся в клинику имени Василенко в 2013, 2014 и 2017 гг. (всего 2 459 человек), и проведено сравнение их количества по нозологическим формам в каждом временном интервале. Пациенты с циррозом печени любой этиологии составили 407 человек, т. е. 16,5% от внутригоспитального пула отделения. В течение всего исследуемого временного периода, несмотря на некоторые колебания, доля пациентов с ЦП оставалась почти неизменной и составляла около 20% (2013 г. – 19,6%, 2014 г. – 15,7%, 2017 г. – 18,9%). Относительно этиологии заболевания следует отметить, что увеличилось число пациентов с ЦП, ассоциированным с хронической инфекцией вирусом гепатита С, напротив, уменьшилось число пациентов с ЦП, ассоциированным с хронической инфекцией вирусом гепатита В, увеличилось число пациентов с аутоиммунным ЦП, уменьшилось число с алкогольным ЦП [4].

Согласно собственным, ранее не опубликованным данным отделения гепатологии клиники имени Василенко, число внутригоспитальных больных с циррозом печени в 2020 и 2021 гг. составило 344 и 449 человек соответственно, т. е. 47 и 52,7% от общего числа госпитализированных (731 и 850 человек соответственно). Эти цифры свидетельствуют об увеличении пропорции пациентов с ЦП в специализированном отделении, если сравнивать аналогичные показатели с 2013, 2014 и 2017 гг.

Целью экспертного совета было понимание того, насколько актуальна для повседневной клинической практики тромбоцитопения у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, какова в среднем пропорция пациентов, нуждающихся в коррекции тромбоцитопении в связи с плановыми и экстренными хирургическими/инвазивными вмешательствами, и как выполняется коррекция тромбоцитопении, если в этом возникает необходимость.

Особая ценность мнения членов экспертного совета обусловлена их родом повседневной занятости. Так, профессор Е. Бессонова руководит Свердловским областным гепатологическим центром, который располагается

на базе областной клинической больницы. Особенностью центра является то, что он имеет возможность оказывать помощь пациентам гепатологического профиля начиная с момента выявления гепатита и заканчивая ведением больных после пересадки печени. Трансплантация печени выполняется в центре с 2005 г. Профессор Н. Гейвандова – сотрудник кафедры, которая имеет базы в различных клинических центрах, в т. ч. в отделении гастроэнтерологии краевой клинической больницы. Большинство – это пациенты как с компенсированным, так и с декомпенсированным циррозом печени, которые обращаются за помощью со всего Ставропольского края и соседних республик. На базе больницы открылось отделение трансплантологии. Профессора Е. Киценко и Ю. Хоронько – ведущие портальные хирурги, в повседневной практике работающие с пациентами с циррозом печени и его осложнениями. Профессор Н. Корочанская имеет многолетний опыт предоперационной подготовки и послеоперационного ведения осложненных гастроэнтерологических пациентов. Пациенты с циррозом печени – одно из приоритетных направлений в работе. Профессор В. Морозов руководит крупным лечебным учреждением, которое в своем составе имеет амбулаторное подразделение, стационар, лабораторную базу, инструментально-диагностические подразделения, несколько структурных подразделений в других городах области. Основная масса пациентов – это пациенты с различными заболеваниями печени, из них половина с циррозом печени. Профессор М. Маевская в течение 25 лет руководила специализированным гепатологическим отделением в клинике имени Василенко, которое демонстрировало активность в научном и практическом плане, занималось пациентами с циррозом печени, всегда было на связи с коллегами: портальными хирургами, трансплантологами и другими специалистами. Профессор М. Маевская – вице-президент Российского общества по изучению печени.

Первый вопрос, который обсуждался с экспертами, – насколько актуальна тромбоцитопения у пациентов с хроническими заболеваниями печени для их практической работы и работы возглавляемых ими подразделений и центров. Все эксперты единодушно высказались о том, что тромбоцитопения – актуальная и серьезная проблема в практическом здравоохранении. При хронических заболеваниях печени она наиболее часто встречается на стадии цирроза.

Актуальные вопросы к экспертам по проблеме ведения пациентов с циррозом печени и тромбоцитопенией

Далее с экспертами обсуждались вопросы общего количества пациентов с ХДЗП, доли лиц с тромбоцитопенией, пропорции пациентов с тромбоцитопенией – нуждающихся в хирургических вмешательствах. Наряду с этим, специалистов просили продемонстрировать схемы коррекции тромбоцитопении, которые они используют в своей практической работе. Ответы на поставленные вопросы приведены в *таблице*. Следует отметить, что часть экспертов, описывая потребность в хирургических вмешательствах у своих пациентов, включали сюда эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода

● **Таблица.** Ответы экспертов на вопросы по теме тромбоцитопении при хроническом диффузном заболевании печени и способах ее коррекции в текущей клинической практике

● **Table.** Experts' answers to questions on the subject of thrombocytopenia in chronic diffuse liver disease and methods for its correction in the current clinical practice

Вопрос/ответ эксперта	Общее количество пациентов с ХДЗП в вашей лечебной практике	Какова из них доля пациентов с тромбоцитопенией (%)	Какова доля пациентов с тромбоцитопенией на фоне ХДЗП, которые нуждаются в хирургических вмешательствах (%)	Опишите, пожалуйста, 2–3 наиболее часто используемые вами в клинической практике схемы для коррекции тромбоцитопении у пациентов с ХДЗП перед оперативными вмешательствами и частоту их применения (%)
Е.Н. Бессонова	900 человек в год	75%	15–20% без учета эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода/желудка	Тромбоцитная масса – 90%. Факторы свертывания крови – 10%
Н.И. Гейвандова	6 559 пациентов в Ставропольском крае (2021 г.), 329 пациентов с ЦП в нашей практике за 2022 г.	90%	70–80%, включая эндоскопические процедуры лигирования варикозных вен пищевода/желудка	Переливание тромбоцитной массы. Элтромбопаг 25–50 мг/сут в течение 1–2 нед.
Е.А. Киценко	Около 300 пациентов с ЦП в год	90%	50%	Переливание тромбоцитной массы и свежезамороженной плазмы в 5–7% случаев при снижении уровня тромбоцитов менее 30 тыс/мкл и нарушении коагуляции соответственно
Н.В. Корочанская	100 человек в месяц, около 1 200 человек в год	15–20% в месяц	2% в месяц, т. е. около 24% в год	Переливание концентрата тромбоцитов – 50%. Криопреципитат – 25%. Аватромбопаг – 25%
М.В. Маевская	800 человек в год	30%	15% без учета эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода/желудка	Для коррекции тромбоцитопении применяется только тромбоцитная масса – 100%
В.Г. Морозов	88 000 пациентов с ХДЗП в базе центра	3%	70%	Элтромбопаг 25 мг в день в течение 2–4 недель
Ю.В. Хоронько	90–150 человек в год	Около 50% в год	Около 60% в год	Для коррекции тромбоцитопении применяется только тромбоцитная масса – 100%

и желудка. Эта процедура выполняется в эндоскопических подразделениях хирургического профиля.

В качестве комментария к данной таблице нужно отметить, что эксперты работают в различных лечебных учреждениях, разных регионах РФ, ассоциированы с разными по количеству и характеру обслуживаемого населения подразделениями. Это служит объяснением того, что показатели, которые отражают ответы на вопросы, различны. Но в целом можно сказать, что потребность в коррекции тромбоцитов возникает регулярно.

Тромбоцитопения представляет собой клиническую проблему для терапевтической и хирургической практики, и в этом никаких сомнений нет.

Следующий вопрос к экспертам: тромбоцитопения в практической работе с пациентами, страдающими ХДЗП, актуальна только для стадии цирроза или она шире?

Профиль работы профессоров Е. Киценко и Ю. Хоронько делает проблему тромбоцитопении при ХДЗП актуальной именно для пациентов с циррозом печени. Эксперты, вовлеченные в терапевтическую практику: профессора Е. Бессонова, Н. Гейвандова, Н. Корочанская, В. Морозов, М. Маевская, – считают актуальной тромбоцитопению не только для стадии цирроза печени. В фокусе внимания пациенты на доцирротической стадии, получающие интерферонотерапию, при которой в программе частых ожидаемых побочных действий присутствует тромбоцитопения. В качестве примера можно привести пациентов с хроническим гепатитом дельта. Профессор Н. Гейвандова обратила внимание на то, что тромбоцитопения у пациентов с ХДЗП

без цирроза всегда требует проведения тщательного дифференциального диагноза, пропорция таких пациентов невелика – около 6%. Для коррекции тромбоцитопении в этих ситуациях используются агонисты тромбопоэтина. Все эксперты отметили, что в практической работе тромбоцитопения представляет собой большую проблему именно в работе с пациентами на стадии цирроза печени.

В фокусе внимания экспертов было обсуждение пациентов, которые имеют уровень тромбоцитов менее 50 тыс/мкл и нуждаются в плановых оперативных вмешательствах/инвазивных процедурах. Все эксперты единодушно стратифицируют эти вмешательства согласно риску геморрагических осложнений: высокий – более 1,5%, низкий – менее 1,5% [5]. Профессор Е. Бессонова обратила внимание на еще одну популяцию пациентов, это больные гепатоцеллюлярным раком. Им часто требуется радиочастотная абляция или трансартериальная химиоэмболизация. К сожалению, онкологи не рассматривают возможность проведения этих манипуляций при уровне тромбоцитов ниже 50 тыс., в то время как для многих таких пациентов это было бы спасением и, возможно, дало бы возможность включить их в лист ожидания трансплантации печени. Этот аспект требует отдельного рассмотрения, помимо того, о чем мы сегодня говорим.

Все эксперты считают, что возможность применения агонистов рецептора тромбопоэтина у пациентов с ХДЗП очень привлекательна, актуальна и своевременна.

Экспертам также был задан вопрос о том, как часто им бывает необходимо повысить количество тромбоци-

тов у пациента? Каждый день? Один-два раза в неделю? Или реже?

В среднем такая потребность возникает 3–4 раза в неделю у профессоров В. Морозова и Н. Гейвандовой. Профиль работы профессора Н. Корочанской диктует такую потребность ежедневно, т. к. консультативная поликлиника обслуживает весь Краснодарский край, поток пациентов очень большой и очень много хирургических проблем. Профессора Е. Киценко и Ю. Хоронько испытывают потребность в повышении уровня тромбоцитов у своих пациентов 3–4 раза в месяц.

Таким образом, можно сказать, что у практикующих специалистов-гастроэнтерологов терапевтического направления потребность повышения тромбоцитов возникает гораздо чаще, чем у хирургов, исходя из профиля пациентов. Более того, именно к ним направляются пациенты с тромбоцитопенией на фоне ХДЗП другими специалистами с задачей коррекции уровня тромбоцитов.

Схемы, которые используют эксперты в настоящее время для повышения уровня тромбоцитов перед плановыми хирургическими/инвазивными вмешательствами, указаны в *таблице*. Наиболее распространенный и доступный метод – это переливание тромбоцитарной массы. Другие продукты крови применяются по показаниям в целях коррекции плазменных нарушений в системе гемостаза. Применение агонистов рецептора тромбопоэтина также используется экспертами в отдельных случаях, в частности элтромбопаг, с учетом функции печени. Препарат назначается off-label (вне инструкции) с соблюдением юридической процедуры, принятой в РФ: информированным согласием пациента и заключением врачебной комиссии¹. Все эксперты сделали акцент на том, что у пациентов с ХДЗП, в частности с циррозом печени, никогда не используются для коррекции тромбоцитопении кортикостероиды (риск побочных действий значительно превышает гипотетическую пользу).

Все эксперты с большим оптимизмом ожидают возможность применения в клинической практике аватромбопага для коррекции тромбоцитопении у пациентов

с ХДЗП перед выполнением им плановых хирургических/инвазивных вмешательств. Преимущество аватромбопага в том, что он не мешает работать естественному эндогенному тромбопоэтину, а потенцирует его эффект; более того, он не обладает побочными эффектами элтромбопага, которые служили препятствием его применения в повседневной работе с ХДЗП. Аватромбопаг имеет таблетированную форму и может применяться в амбулаторных условиях. Препарат увеличивает количество тромбоцитов через 3–5 дней в среднем на 30 тыс., оказывает дозозависимое действие. Пациенты с гепатоцеллюлярным раком без тромбоза воротной вены могут также его получать для проведения локорегиональной терапии – это мост к пересадке печени и радикальному изменению в лучшую сторону прогноза пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чаще всего в клинической практике у пациентов с циррозом печени мы встречаемся с тромбоцитопенией той или иной степени тяжести, она служит визитной карточкой заболевания. Клиническое значение тромбоцитопении: маркер выраженного фиброза/цирроза печени, независимый предиктор смертности, тромбоцитопения < 50 тыс./мкл – служит причиной отказа от хирургических и ряда инвазивных врачебных вмешательств у пациентов с ХДЗП, преимущественно на стадии цирроза. Сегодня мы знаем, что свой вклад в развитие тромбоцитопении вносит секвестрация их увеличенной в рамках портальной гипертензии селезенкой и дефицит тромбопоэтина вследствие нарушения функции печени. Наиболее простым и эффективным способом коррекции тромбоцитопении у пациентов с ХДЗП (как правило, это пациенты с циррозом печени) перед плановыми хирургическими/инвазивными вмешательствами служит применение агониста рецептора тромбопоэтина аватромбопага согласно инструкции к препарату.

Поступила / Received 25.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.12.2022
Принята в печать / Accepted 13.12.2022

¹ Применение препаратов off-label у взрослых возможно на основании решения врачебной комиссии. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primenenie-preparatov-off-label-u-vzroslykh-vozmozno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>.

Список литературы / References

1. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>.
2. Rowe I.A. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis*. 2017;35(4):304–309. <https://doi.org/10.1159/000456580>.
3. Богомолов П.О., Мациевич М.В., Буевров А.О., Кокина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):59–67. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67>.
4. Богмолов П.О., Мациевич М.В., Буевров А.О., Кокина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Liver cirrhosis in the Moscow region: figures and facts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67>.
5. Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луныков В.Д. и др. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>.
6. Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луныков В.Д. и др. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>.
7. Mayevskaya M.V., Novruzbekov M.S., Borovkov I.M., Trofimova D.G., Zharkova M.S., Lunikov V.D. et al. Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (Data Analysis from Two Specialised Centres). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):58–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>.
8. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А. и др. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации. *Медицинский совет*. 2022;(15):70–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82>.
9. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А. et al. Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(15):70–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82>.

Информация об авторах:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; mvmaevskaya@me.com

Бессонова Елена Николаевна, д.м.н., профессор, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; руководитель областного гепатологического центра, Свердловский областной гепатологический центр, Свердловская областная клиническая больница №1; 602102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>; ben@okb1.ru

Гейвандова Наталья Иогановна, д.м.н., профессор, профессор госпитальной терапии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>; ngeyvandova@yandex.ru

Киценко Евгений Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>; kitsenko-surgeon@mail.ru

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., профессор, руководитель гастроэнтерологического центра, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодарский край, Краснодар, Прикубанский внутригородской округ, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2; профессор кафедры хирургии №3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; nvk-gastro@mail.ru

Морозов Вячеслав Геннадьевич, д.м.н., профессор, директор медицинской компании «Гепатолог»; 443063, Россия, Самара, ул. Сердобская, д. 36а; <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>; viacheslavmorozov@yandex.ru

Хоронько Юрий Владиленович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>; kharonko507@gmail.com

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; mvmaevskaya@me.com

Elena N. Bessonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of the Therapy Department, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; Head of the Regional Hepatological Centre, Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 602102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>; ben@okb1.ru

Natalia I. Geyvandova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>; ngeyvandova@yandex.ru

Evgeniy A. Kitsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>; kitsenko-surgeon@mail.ru

Natalia V. Korochanskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gastroenterology Centre and Chief Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Prikubansky Intracity District, Krasnodar, Krasnodar Territory, 350012, Russia; Professor of Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; nvk-gastro@mail.ru

Viacheslav G. Morozov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Medical company "Hepatologist"; 36a, Serdobskaia St., Samara, 443063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>; viacheslavmorozov@yandex.ru

Yury V. Khoronko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery, Rostov State Medical University; 29, Nahichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>; kharonko507@gmail.com

Дополнительные данные об экспертах:

Маевская Марина Викторовна, вице-президент Российского общества по изучению печени, член Центрально-Европейского совета по применению агонистов рецепторов тромбопоэтина у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Бессонова Елена Николаевна, главный внештатный гастроэнтеролог МЗ СО, заслуженный врач РФ. Область интересов и большой опыт работы: тяжелые формы повреждения печени, трансплантация печени.

Гейвандова Наталья Иогановна, сфера профессиональной деятельности – пациенты как с компенсированным, так и с декомпенсированным циррозом печени, которые обращаются со всего Ставропольского края и соседних республик.

Киценко Евгений Александрович, основное направление работы – кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, лечение резистентного асцита.

Корочанская Наталья Всеволодовна, главный внештатный гастроэнтеролог управления здравоохранения г. Краснодара и министерства здравоохранения Краснодарского края. Имеет многолетний опыт предоперационной подготовки и послеоперационного ведения осложненных гастроэнтерологических пациентов. Пациенты с циррозом печени – одно из приоритетных направлений в работе.

Морозов Вячеслав Геннадьевич, 30-летний опыт работы с пациентами на стадии цирроза печени.

Хоронько Юрий Владиленович, возглавляет работу коллектива, которая осуществляется на территории Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, это 16 субъектов Федерации с населением более 22 млн человек.

Additional information about experts:

Marina V. Maevskaya, Vice President of the Russian Society for the Study of the Liver, Member of the Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) on the Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Chronic Liver Disease.

Elena N. Bessonova, Chief Visiting Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honoured Physician of the Russian Federation. Primary fields of expertise and extensive work experience: severe forms of liver injury, liver transplantation.

Natalia I. Geyvandova, primary fields of expertise: patients with both compensated and decompensated liver cirrhosis, who apply for medical care from all over the Stavropol Territory and neighbouring republics.

Evgeniy A. Kitsenko, the primary field of expertise is bleeding from varicose veins in the esophagus and stomach, treatment of resistant ascites. Viacheslav G. Morozov, 30 years' experience with patients, who are at the stage of liver cirrhosis.

Nataliya V. Korochanskaya, Chief Visiting Gastroenterologist of Krasnodar Healthcare Authority and Ministry of Health of the Krasnodar Territory. She has many years' experience in preoperative preparation and postoperative management of patients with complicated gastroenterological conditions. Patients with liver cirrhosis is one of the priority directions in her work.

Yury V. Khoronko, leader of the team, which carries out activities on the territory of the Southern and North Caucasian Federal Districts, these are 16 constituent entities of the Federation with population of over 22 million.

Перспективы использования препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Л.А. Суплотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

А.И. Федорова², <https://orcid.org/0000-0002-1723-540X>, fai140996@mail.ru

Д.С. Кульмаметова³, <https://orcid.org/0000-0002-9973-9942>, d.kulmametova@mail.ru

Т.С. Душина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

О.Б. Макарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 625049, Россия, Тюмень, ул. Магнитогорская, д. 8

³ Областная больница №3; 626150, Россия, Тобольск, микрорайон 3б, д. 24

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных заболеваний печени. В значительной степени развитие данного заболевания ассоциировано с метаболическим синдромом. Имеется патогенетическая связь НАЖБП с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек. Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение заболеваемости НАЖБП происходит параллельно с ростом распространенности ожирения и СД2. Ряд научных исследований в области медицины позволил идентифицировать основные патогенетические механизмы развития заболевания, а также возможности применения различных фармакологических препаратов для коррекции данных состояний. В настоящее время рассматривается возможность применения в перспективе группы лекарственных средств, которые имеют единый механизм контроля над процессом развития стеатоза печени и дальнейшего прогрессирования с формированием воспаления, цирроза и в некоторых случаях гепатоцеллюлярной карциномы. Особый интерес вызывает класс лекарственных препаратов, предназначенных для лечения СД2 и ожирения, – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Был проведен поиск клинических исследований, метаанализов, литературных обзоров в базах данных и реестрах медицинских публикаций за 10-летний период. Изучены изменения антропометрических показателей, неинвазивных маркеров стеатоза печени, воспаления и фиброза, а также гистологические данные на фоне применения препаратов класса арГПП-1. Было продемонстрировано, что исследуемый класс препаратов может иметь значимый потенциал воздействия на НАЖБП. Однако необходимы дальнейшие исследования достаточной продолжительности с оценкой гистологической картины для анализа эффективности арГПП-1 в лечении НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, метаболический синдром, фармакотерапия, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Для цитирования: Суплотова Л.А., Федорова А.И., Кульмаметова Д.С., Душина Т.С., Макарова О.Б. Перспективы использования препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2022;16(23):148–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-148-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the use of drugs from the group of agonists of glucagon-like peptide-1 receptors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Lyudmila A. Suplotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Alyona I. Fedorova², <https://orcid.org/0000-0002-1723-540X>, fai140996@mail.ru

Diana S. Kulmametova³, <https://orcid.org/0000-0002-9973-9942>, d.kulmametova@mail.ru

Tatyana S. Dushina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 8, Magnitogorskaya St., Tyumen, 625049, Russia

³ Regional Hospital No. 3; 24, Microdistrict 3b, Tobolsk, 626150, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases. To a large extent, the development of this disease is associated with metabolic syndrome. There is a pathogenetic association of NAFLD with obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular diseases and chronic kidney disease. Numerous studies demonstrate that an increase in the incidence

of NAFLD occurs in parallel with an increase in the prevalence of obesity and DM 2. A number of scientific studies in the field of medicine have made it possible to identify the main pathogenetic mechanisms of the development of the disease, as well as the possibility of using various pharmacological drugs to correct these conditions. Currently, the possibility of using in the future a group of drugs that have a single mechanism for controlling the development of hepatic steatosis, and further progression with the formation of inflammation, cirrhosis and, in some cases, hepatocellular carcinoma, is being considered. Of particular interest is a class of drugs intended for the treatment of type 2 diabetes and obesity – glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGLP-1). A search was made of clinical studies, meta-analyses, literature reviews in databases and registries of medical publications over a period of 10 years. Changes in anthropometric indications, changes in non-invasive markers of liver steatosis, inflammation and fibrosis, as well as histological data on the background of the use of drugs of the arGLP-1 class were studied. It has been demonstrated that the study drug class may have a significant potential for impact on NAFLD. However, further studies with sufficient duration and histological evaluation are needed to fully evaluate the effectiveness of arGLP-1 in the treatment of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, metabolic syndrome, pharmacotherapy, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

For citation: Suplotova L.A., Fedorova A.I., Kulmametova D.S., Dushina T.S., Makarova O.B. Prospects for the use of drugs from the group of agonists of glucagon-like peptide-1 receptors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):148–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-148-155>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Национальный консенсус по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени от 2022 г. характеризует НАЖБП как состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулируют жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя [1]. Развитие такого состояния связано с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, а также другими метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия, которые в совокупности называются метаболическим синдромом. Выделяют два типа НАЖБП: простой стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). У большинства больных НАЖБП представлена в форме относительно доброкачественного стеатоза, однако в ряде случаев может прогрессировать до более агрессивно протекающего НАСГ с исходом в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному [1]. В целом простой стеатоз считается менее тяжелой формой, однако при естественном течении НАЖБП через 8–13 лет примерно у 12–40% пациентов возникает НАСГ [2]. По данным ряда источников, в развитых странах цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома у пациентов с НАЖБП являются наиболее частыми показаниями к трансплантации печени [3]. Методами диагностики НАЖБП в настоящее время являются неинвазивные визуализирующие методы (ультразвуковое исследование печени, эластография или магнитно-резонансная томография (МРТ)), на которых выявляется стеатоз или жировая инфильтрация печени. Методы лабораторной диагностики включают исследование ферментов печени, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Биопсия печени позволяет отличить простой стеатоз от стеатогепатита, определить степень фиброза и, соответственно, является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП. Вопросы профилактики и лечения данного состояния весьма актуальны, т. к. на сегодняшний день не существует общепринятого стандартного лечения НАЖБП, основанного на доказательной базе. Экспериментальные

исследования показали, что арГПП-1 могут обеспечивать эффекты на течение НАЖБП через ряд патогенетических механизмов.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Впервые упоминания о НАЖБП были документально зарегистрированы около 30 лет назад, однако патогенез этого состояния до сих пор полностью не выяснен. Изначально в 1998 г. была предложена гипотеза о двух звеньях патогенеза: появление стеатоза, за которым следует воспаление, что приводит к повреждению гепатоцитов и фиброзу [4]. В настоящее время существует гипотеза, что НАЖБП является результатом многочисленных состояний, действующих параллельно, включая генетическую предрасположенность, аномальный метаболизм липидов, окислительный стресс, липотоксичность, митохондриальную дисфункцию, измененную продукцию цитокинов и адипокинов, дисбактериоз кишечника [5]. Предполагается, что воспаление печени при НАСГ может даже предшествовать стеатозу и, таким образом, возникает более сложная картина патогенеза НАЖБП.

Первопричиной развития НАЖБП является избыточное потребление богатой животными жирами и легкоусвояемыми углеводами пищи, что ведет к избыточному поступлению свободных жирных кислот из желудочно-кишечного тракта в кровоток и затем в ткани. Такие углеводы, как фруктоза и глюкоза, быстро проникают в печень главным образом с помощью переносчика глюкозы 2. В клетке этот углевод преимущественно превращается во фруктозо-1-фосфат с помощью фермента фруктокиназы [6]. Полученные из фруктозо-1-фосфата продукты метаболизма преобразуются в глюкозу, лактат и жирные кислоты. Также при высоком содержании фруктозы в организме значительное количество этого углевода вступает в гликолиз и приводит к избыточной продукции ацетил-КоА, тем самым способствуя липогенезу в печени [7]. К тому же промежуточные продукты гликолиза

могут быть преобразованы в глицерол-3-фосфат, который используется в синтезе триглицеридов [8]. Высокие же концентрации глюкозы сами по себе связаны с апоптозом гепатоцитов у пациентов с НАЖБП [9, 10]. Зная об этом, с помощью фармакологических препаратов можно воздействовать на данное звено патогенеза НАЖБП, снижая уровень гликемии и уменьшая риск повреждения клеток печени.

Накопление различных липидов, а также активация различных ферментов, участвующих в липогенезе, связаны с макровезикулярным или микровезикулярным стеатозом, причем последний коррелирует с митохондриальной дисфункцией при НАЖБП. В процессе реакции окисления большого количества поступающих в печень свободных жирных кислот образуются продукты перекисного окисления липидов и реактивные формы кислорода, таким образом, формируется феномен оксидативного стресса [11]. В процессе формирования оксидативного стресса происходит трансформация из стеатоза в стеатогепатит, т. е. происходит воспаление ткани печени. Среди токсичных липидов у пациентов с НАСГ повышен уровень насыщенных жирных кислот в основном за счет накопления пальмитиновой и олеиновой кислот [12], которые вызывают воспаление и апоптоз гепатоцитов путем активации JNK-протеинкиназы и транскрипционных факторов. Олеиновая кислота активирует белок, связывающий стеролрегулирующий элемент, активирующий транскрипцию всех генов липогенеза, и повышает синтез жирных кислот в печени. Таким образом, происходит индукция развития стеатоза [13]. Пальмитиновая кислота способствует развитию инсулинорезистентности за счет повышения активности JNK-протеинкиназы, которая фосфорилирует инсулиновые рецепторы 1-го и 2-го типов, что, соответственно, препятствует проведению сигнала внутрь клетки [14, 15]. В настоящее время в гипотезе развития инсулинорезистентности как раз центральным звеном является именно дефект в пострецепторной передаче сигнала [15]. Другие липиды, играющие роль в патогенезе НАЖБП – диацилглицерол и церамид, нарушают способность инсулина стимулировать синтез гликогена и подавлять глюконеогенез посредством активации протеинкиназы C [16]. Возникает резистентность ткани печени к действию инсулина, а нарушение механизма подавления глюконеогенеза приводит к гипергликемии натощак. Однако имеется противоречивое предположение о том, что у людей с инсулинорезистентностью может быть снижен липогенез в печени, т. к. инсулин в норме наоборот способствует липогенезу в печени. Это действительно имеет место в моделях с искусственно созданной тотальной резистентностью печени к инсулину (при абляции рецепторов инсулина), при этом демонстрируется снижение липогенеза в печени [17]. Но между тем инсулинорезистентность у генетически нормальных (т. е. не лишенных искусственно рецепторов к инсулину) исследуемых грызунов, а также у людей тесно связана со стеатозом печени, и липогенез постоянно повышен в резистентной к инсулину печени. В настоящее время известно, что активация программы транскрипции липогенеза не требует

инсулина [18]. Можно сделать вывод, что уже существующий в норме вне зависимости от действия инсулина липогенез при погрешностях в питании и увеличении концентрации липидов в плазме крови усиливает развитие стеатоза печени. В исследованиях с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмпа у крыс с сахарным диабетом, индуцированным стрептозотоцином, стимулированная инсулином активность гликогенсинтазы в печени не нарушалась, в то время как аналогичные исследования у крыс, получавших трехдневное питание с высоким содержанием жиров, выявили нарушения [19]. Таким образом, было показано, что высокое содержание жиров в рационе питания может приводить к нарушению нормального функционирования ферментов в гепатоцитах в большей степени, чем имеющееся хроническое заболевание, связанное с нарушением углеводного обмена.

Еще одним липидом, накапливающимся в печени при НАЖБП, является холестерин. Под действием белка, связывающего стеролрегулирующий элемент, холестерин накапливается в митохондриях гепатоцитов, что приводит к дисфункции митохондрий [20, 21]. Таким образом, возникает стресс и в дальнейшем апоптоз гепатоцитов. В ответ на избыточное поступление свободных жирных кислот гепатоциты продуцируют гепатокины, в частности фетуин-А, который потенцирует воспаление печеночной ткани. В результате хронического воспаления развивается фиброз, который в отсутствии лечения закономерно прогрессирует до цирроза, что может привести к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [22].

Висцеральная жировая ткань, как известно, также является источником ряда цитокинов, которые именуются адипокинами, и одним из наиболее изученных является лептин [23]. Лептин стимулирует синтез анорексигенных медиаторов и тормозит синтез орексигенных медиаторов, воздействуя на мезолимбическую систему, участвуя в формировании чувства удовлетворения от еды и формируя чувство насыщения. Одной из важных его функций является предотвращение накопления липидов в нежировых тканях, таких как печень [24]. Исследования показывают, что у людей с ожирением уровень лептина значительно повышен, что обусловлено резистентностью к этому гормону [25], таким образом, снижается активность данного цитокина. Стоит отметить также, что висцеральное ожирение рассматривается как хронически стрессовое состояние организма, поскольку в жировой ткани синтезируется большое количество провоспалительных цитокинов [26]. Соответственно, возникает предположение, что при наличии ожирения в разы повышается риск возникновения воспалительных состояний в различных органах, в т. ч. и печени.

Говоря о накоплении различных липидов и повреждении ткани печени токсическими продуктами метаболизма липидов, в глобальном смысле подразумевается нарушение пищевого поведения и висцеральное ожирение. Борьба с ожирением с помощью применения препаратов, имеющих доказанную эффективность, может иметь колоссальный потенциал в терапии НАЖБП и, соответ-

ственно, в предотвращении прогрессирования в НАСГ. Инсулинорезистентность может служить первопричиной развития НАЖБП за счет поступления в печень большого количества жирных кислот, а также являться одним из факторов, определяющих прогрессирование стеатоза в стеатогепатит. В свою очередь, патологические изменения, происходящие при НАЖБП, могут усиливать инсулинорезистентность, например, за счет патологического фосфорилирования инсулинового рецептора, а также изменения других путей сложной системы передачи сигналов инсулина. Токсическое воздействие гипергликемии на ткань печени как напрямую, так и косвенно путем преобразования углеводов при избытке в липиды имеет место быть при сахарном диабете, что тоже может являться точкой приложения фармакологических препаратов. Используя препараты для лечения сахарного диабета, имеющие значительную эффективность, предположительно, возможно добиться успехов в терапии НАЖБП.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГПП-1 И ЭФФЕКТЫ арГПП-1 В КОНЦЕПЦИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НАЖБП

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) секретируется в L-клетках подвздошной и толстой кишки в ответ на поступление пищи (преимущественно углеводов) и оказывает глюкозозависимую стимуляцию инсулина б-клетками поджелудочной железы: увеличивает содержание внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата в б-клетках и, таким образом, приводит к стимуляции секреции инсулина [27]. Нативный ГПП-1 представляет собой пептидный гормон, состоящий из 30 аминокислот. Период полувыведения нативного человеческого ГПП-1 составляет 1,5–2 мин, что связано с активностью дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и с почечным клиренсом [28]. В отличие от нативного ГПП-1, препараты группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) в большей степени резистентны к воздействию ДПП-4, а также имеют молекулу с большим размером, что снижает почечный клиренс [29]. Этим объясняется продолжительность действия агонистов рецепторов ГПП-1 в десятки раз больше по сравнению с эндогенным ГПП-1. В этой связи эффекты действия лекарственных препаратов группы арГПП-1 ожидаемо более выражены по сравнению с действиями ГПП-1.

Эффекты ГПП-1 реализуются при активации рецепторов ГПП-1 (рГПП-1) как нативным ГПП-1, так и фармакологическими агонистами рецепторов. Впервые рГПП-1 были идентифицированы в б-клетках и центральной нервной системе (ЦНС) [30]. В дальнейшем экспрессия рГПП-1 была обнаружена в экзокринных клетках поджелудочной железы, вегетативной нервной системе, кровеносных сосудах и синоатриальном узле. В экспериментах, проведенных в 1996 г. при инактивации у лабораторных мышей рГПП-1, определяется умеренная гипергликемия нотошак, нарушение толерантности к глюкозе и нарушение секреции инсулина, что указывает на существенную роль рГПП-1 в контроле функции б-клеток [31]. Известно также, что ГПП-1 регулирует транскрипцию гена проинсу-

лина, тем самым обеспечивая резерв секреции инсулина и генов глюкокиназы и GLUT2, а также активирует PDX-1 – фактор роста б-клеток поджелудочной железы [32, 33]. В экспериментальных моделях сахарного диабета ГПП-1 способствует увеличению массы б-клеток [34]. Предположительно, свойство протекции клеток поджелудочной железы способствует значительному замедлению прогрессирования СД2 и связанных с ним повышенного уровня гликемии, нарушений липидного обмена, макро- и микрососудистых повреждений, что, в свою очередь, закономерно приводит к гепатопротективному действию. При СД2 недостаточная секреция инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в плазме крови приводит к недостаточному подавлению секреции глюкагона [35]. Одним из механизмов действия арГПП-1 является подавление избыточной секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы, характерной для СД2 [34], и, таким образом, происходит снижение поступления глюкозы в кровотоки из печени. Снижение уровня гликемии крайне важно для предупреждения повреждения клеток организма, в т. ч. гепатоцитов.

Группа препаратов арГПП-1 в настоящее время используется в основном для терапии СД2 и ожирения, в связи с этим особый интерес вызывает влияние препаратов на показатели углеводного и липидного обмена. Имеющиеся на сегодняшний день исследования показывают, что гипогликемический эффект демонстрируют все представители класса. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным сравнением сахароснижающих препаратов определил выраженные метаболические эффекты арГПП-1 в виде значительного снижения уровня HbA1c: при исследовании лираглутида снижение HbA1c от -0,3 до -2,5% от исходного уровня [36–38], при использовании эксенатида – от -0,6 до -1,4% [38, 39]. По результатам исследования, которое включало в себя 1 499 пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП, снижение уровня HbA1c на терапии дулаглутидом составило -1,1% от исходного уровня по сравнению с плацебо [40]. В исследовании PIONEER оценивалась эффективность терапии семаглутидом у 703 пациентов с СД2, при этом разница снижения HbA1c на приеме семаглутида по сравнению с плацебо составила до -1,4% [41]. Таким образом, препараты группы арГПП-1 в ряде исследований показывают высокий гипогликемический эффект.

Высокие уровни гликемии, характерные для СД2, косвенно вызывают жировую инфильтрацию ткани печени [7], следовательно, снижение среднего уровня глюкозы в крови на фоне применения препаратов арГПП-1 потенциально может оказывать гепатопротективное действие. Подавление глюкозотоксичности снижает повреждение клеток печени, которое параклинически оценивается показателями цитолиза в биохимическом анализе крови (в частности, уровень АСТ, АЛТ) [42]. При использовании дулаглутида в терапии СД2, помимо гипогликемического эффекта, выявилось снижение активности ферментов печени (АЛТ – 8,8 МЕ/л от исходного уровня) в сравнении с плацебо [40]. Аналогичную динамику

продемонстрировали лираглутид (уровень АЛТ – 22,31 МЕ/л, АСТ – 7,2 МЕ/л от исходных уровней) и ликсисенатид (уровень АСТ до 0,17 МЕ/л) [43, 44].

В исследованиях 2014 г. получены данные о том, что активация рГПП-1 в периферических нервах или кровеносных сосудах увеличивает кровоток в тканях, тем самым косвенно усиливается активность действия инсулина [45]. Таким образом, повышается вероятность преодоления резистентности тканей к инсулину и, следовательно, снижению уровня гликемии натощак. В исследовании, проведенном в 2009 г. на лабораторных мышах, при инфузии ГПП-1 непосредственно в кровоток обнаружено снижение запасов липидов в белых адипоцитах, связанное с активацией симпатической нервной системы [46]. ГПП-1 также ингибирует постпрандиальное образование в тонком кишечнике хиломикронов и снижает уровень циркулирующих триглицеридов. Между тем установлено, что ни энтероциты, ни гепатоциты не экспрессируют рГПП-1. Таким образом, предполагается, что эти действия опосредованы косвенно, и, вероятно, через нейронные связи [47]. Таким образом, как ГПП-1, так и арГПП-1 оказывают влияние на уровень липидов в крови, снижая степень жировой инфильтрации клеток и тканей органов, в т. ч. ткани печени.

На сегодняшний день имеются данные, которые убедительно свидетельствуют о том, что потеря веса в результате применения арГПП-1 у людей в значительной степени связано со снижением употребления пищи. Обнаружение значимой экспрессии рГПП-1 в ЦНС [30], а также вегетативной нервной системе [48] стимулировало изучение механизмов регуляции аппетита и массы тела как нативным ГПП-1, так и фармакологическим. С помощью хомогенетики (технология взаимодействия известной макромолекулы с ранее неизвестными молекулами [49]) и оптогенетики (электрофизиологический метод изучения нервных связей [50]) исследовались нейроны ствола мозга, которые экспрессируют рГПП-1. При активации рГПП-1 ствола головного мозга у мышей временно происходило снижение потребления пищи и скорости метаболизма. Однако было отмечено, что при активации в нейронах рГПП-1 не снижалось употребление пищи и снижение массы тела у худых мышей, тогда как у мышей с ожирением, искусственно вызванным диетой, наблюдалось снижение потребления пищи и веса [51]. Величина потери веса при введении арГПП-1 была несколько ослаблена у мышей с удаленными рГПП-1 в нейронах гипоталамуса [52]. Отсюда следует, что нейроны в гипоталамусе опосредуют анорексигенный ответ на периферии. В экспериментах с участием лабораторных мышей было продемонстрировано, что метаболические преимущества агонистов ГПП-1 могут в некоторой степени проявляться за счет активации бурой жировой ткани и преобразования депо белых адипоцитов в бурую ткань [53, 54]. При парентеральных инъекциях как ГПП-1, так и арГПП-1 усиливается термогенез в бурой жировой ткани, связанный с повышенным поглощением свободных жирных кислот, производных триглицеридов, и глюкозы плазмы в дополнение к преобразованию белой жировой ткани в бурую,

которое может возникать при активации гипоталамической аденозинмонофосфаткиназы [55]. При этом когда белая жировая ткань приобретает фенотип бурой жировой ткани, в некоторой степени ослабляется провоспалительное состояние организма, снижается степень местного воспаления тканей и сосудов [28]. Преобразование белой жировой ткани в бурую позволяет снизить степень воспаления, вероятно, также и ткани печени.

Оптогенетические и хомогенетические исследования также позволили выявить рГПП-1 в афферентных сенсорных нейронах блуждающего нерва в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта [51]. В двенадцатиперстной кишке нейроны с рГПП-1 были преимущественно локализованы в мышечном слое, также рецепторы были обнаружены в мышечном слое желудка. В соответствии с этими данными предполагается, что активация рГПП-1 нейронов блуждающего нерва увеличивает давление в желудке. Это знание позволило сделать вывод, что активация рГПП-1 в проксимальном отделе желудочно-кишечного тракта связано не с локальным воздействием питательных веществ, а именно с растяжением мышечного слоя объемом пищи [56].

Известно, что терапия арГПП-1 ассоциируется со значительным снижением массы тела [39, 43, 57, 58]. Борьба с ожирением является одним из ключевых патогенетических моментов как в терапии СД2, с целью достижения целевых уровней гликемии, так и относительно НАЖБП. Висцеральная жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов, тем самым поддерживается хронически провоспалительное состояние организма [26]. Американская диабетическая ассоциация опубликовала статью, где рассматривалось исследование, по результатам которого установлено, что дулаглутид продемонстрировал снижение массы тела у исследуемых в среднем на 4,6 кг [57]. Также в одном из исследований эксенатид в сравнении с другими сахароснижающими препаратами показал значительный эффект в снижении массы тела (-4,16 кг) [39]. Аналогичный эффект в плане снижения массы тела продемонстрировал лираглутид: -5,6 кг от исходного веса до начала терапии [43]. Плацебо-контролируемое исследование, посвященное оценке эффектов семаглутида, отметило статистически значимое снижение массы тела на фоне приема семаглутида (-13,8%) [59].

Степень жировой инфильтрации печени, как и степень фиброза, оценивается с помощью инструментальных исследований. В настоящее время одним из доступных исследований является ультразвуковой метод, а также метод магнитного резонанса [1]. Степень фиброзирования ткани печени более показательно оценивается с помощью эластографии. Исследование, оценивающее распространенность НАЖБП и фиброза печени, связанного с НАСГ, у пациентов с СД2 выявило, что распространенность стеатоза составила 70%, а фиброза – 21% (по результатам эластографии $\geq 7,0$ кПа). Умеренный фиброз (F2: $\geq 8,2$ кПа) присутствовал в 6%, а тяжелый фиброз или цирроз (F3–4: $\geq 9,7$ кПа) – в 9% [60]. Таким образом, определяется высокая частота развития НАЖБП

и фиброза печени у пациентов с СД2. Между тем ряд исследований показывает, что достижение компенсации углеводного обмена на фоне применения арГПП-1 приводит к положительной динамике относительно жировой инфильтрации ткани печени, а также степени фиброза. После 12-недельной терапии дулаглутидом в исследовании Y. Seko у пациентов, принимавших участие, произошло значительное снижение жесткости печени по результатам эластографии (с 9,3 до 6,9 кПа) [61]. Обзор, посвященный роли лираглутида в терапии НАЖБП, продемонстрировал снижение процентного содержания жира в печени на основании ультразвукового исследования с 32,99 до 19,59% [43]. В плацебо-контролируемых исследованиях также с использованием лираглутида значительное уменьшение процентного содержания жира в печени было зафиксировано с помощью методов магнитного резонанса: 32% содержания жира в печени фиксировалось при использовании плацебо и 14% – при использовании арГПП-1 к концу терапии [62]. Касательно лираглутида с 2012 г. были проведены небольшие неконтролируемые исследования, результаты которых говорили о снижении жировой инфильтрации печени на основании МРТ на 32% от исходного уровня [63]. На фоне приема эксенатида при ультразвуковом исследовании диагностировано в некоторой степени уменьшение жировой инфильтрации печени [39].

Также важно оценить динамику гистологической картины ткани печени на фоне применения арГПП-1. Опубликованный S. Ghosal et al. метаанализ оценивал эффекты арГПП-1 на НАЖБП. Выяснилось, что использование эксенатида снижало степень активности НАСГ у лабораторных мышей за счет ингибирования притока свободных жирных кислот в печень и окислительного стресса [64]. Результаты, полученные у лабораторных животных, также подтверждены в клинических исследованиях у людей. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что лираглутид был одним из двух представителей группы арГПП-1, участвующих в исследовании, который продемонстрировал положительное влияние на гистологическое разрешение НАСГ [62]. Между тем не наблюдалось существенных различий между группой получавшей лираглутид и группой принимавшей плацебо в плане улучшения стадии фибро-

за печени по результатам биопсии [62]. P. Newsome et al. провели двойное слепое рандомизированное исследование с участием 320 пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и фиброзом печени стадии F1-F3. Процент пациентов, у которых было достигнуто разрешение НАСГ по результатам гистологического исследования на терапии семаглутидом, составил 59% по сравнению с группой плацебо, где только 17% пациентов достигли разрешения. Тем не менее по результатам исследования влияния семаглутида на степень фиброза у пациентов с НАЖБП не было существенной разницы по сравнению с группой плацебо (43% и 33% соответственно) [58]. Несмотря на имеющиеся, казалось бы, показательные данные о положительном влиянии арГПП-1 на морфологически выявляемое воспаление и фиброз в ткани печени, данные метаанализа исследований последних лет говорят о том, что в настоящее время не хватает крупных высококачественных исследований с достаточно большой продолжительностью и данными биопсии печени [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты группы агонистов рецепторов ГПП-1 демонстрируют положительную динамику в отношении НАЖБП как клинически, так и морфологически. Однако действие арГПП-1 по уменьшению стеатоза, степени воспаления печени и ослаблению повреждения гепатоцитов при НАСГ скорее не прямое, а косвенное. Предполагается, что влияние арГПП-1 является многофакторным: контроль уровня гликемии, нивелирование глюкозотоксичности, снижение уровня циркулирующих липидов, воздействие на инсулинорезистентность, снижение степени висцерального ожирения. Улучшение гистологии печени, полученной при биопсии, на фоне лечения арГПП-1 является существенным доказательством эффективности лечения НАСГ. Несмотря на это, остается открытым вопрос о статистически достоверных показателях гепатопротекции. Необходимо подтвердить протективные свойства арГПП-1 в достаточном количестве завершенных рандомизированных исследованиях.

Поступила / Received 28.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2022
Принята в печать / Accepted 22.10.2022

Список литературы / References

1. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>. Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
2. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. *РМЖ*. 2018;(1):34–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vzaimosvyazi_s_metabolicheskim_sindromom. Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome. *RMJ*. 2018;(1):34–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vzaimosvyazi_s_metabolicheskim_sindromom.
3. Pierantonelli I., Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease: basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1–e13. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002480>.
4. Day C.P., James O.F.W. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842–845. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2).
5. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1575. <https://doi.org/10.3390/ijms17091575>.
6. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y., McCall S., Bruchette J.L., Diehl A.M. et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):993–999. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.011>.
7. Tappy L., Lê K.A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90(1):23–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009>.

8. Jegatheesan P., De Bandt J.P. Fructose and NAFLD: the multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*. 2017;9(3):230. <https://doi.org/10.3390/nu9030230>.
9. Chandrasekaran K., Swaminathan K., Chatterjee S., Dey A. Apoptosis in HepG2 cells exposed to high glucose. *Toxicol in Vitro*. 2010;24(2):387–396. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.10.020>.
10. Civera M., Urios A., Garcia-Torres M.L., Ortega J., Martinez-Valls J., Cassinello N. et al. Relationship between insulin resistance, inflammation and liver cell apoptosis in patients with severe obesity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(3):187–192. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1070>.
11. Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Ахтаева М.Л., Краснякова Е.А. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? *Медицинский совет*. 2013;(2):46–51. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/963/0>.
Kucheryavy Y.A., Maevskaya E.A., Akhtaeva M.L., Krasnyakova E.A. Nonalcoholic steatohepatitis and intestinal microflora: the question of potential of prebiotic medicines. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(2):46–51. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/963/0>.
12. Gambino R., Bugianesi E., Rosso C., Mezzabotta L., Pinach S., Alemanno N. et al. Different serum free fatty acid profiles in NAFLD subjects and healthy controls after oral fat load. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):479. <https://doi.org/10.3390/ijms17040479>.
13. Салль Т.С., Щербакоев Е.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Бакулин И.Г., Демьянова Е.В. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2021;(4):120–131. <https://doi.org/10.17116/profmed202124041120>.
Sall T.S., Shcherbakova E.S., Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Bakulin I.G., Demyanova E.V. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;(4):120–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202124041120>.
14. Bae C.S., Park S.H. The involvement of p38 MAPK and JNK activation in palmitic acid-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Journal of Life Science*. 2009;19(8):1119–1124.
15. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
16. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секреторных факторов. *Биохимия*. 2013;(1):14–26. Режим доступа: <https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/2013/78-01-0014>.
Penkov D.N., Egorov A.D., Mozgovaya M.N., Tkachuk V.A. Relationship between insulin resistance and adipogenesis: the role of transcription and secreted factors. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;(1):14–26. (In Russ.) Available at: <https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/2013/78-01-0014>.
17. Qiang G., Kong H.W., Xu S., Pham H.A., Parlee S.D., Burr A.A. et al. Lipodystrophy and severe metabolic dysfunction in mice with adipose tissue-specific insulin receptor ablation. *Mol Metab*. 2016;5(7):480–490. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.05.005>.
18. Wu X., Chen K., Williams K.J. The role of pathway-selective insulin resistance and responsiveness in diabetic dyslipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):334–344. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283544424>.
19. Abulizi A., Perry R.J., Camporez J.P.G., Jczak M.J., Petersen K.F., Aspichueta P. et al. A controlled-release mitochondrial protonophore reverses hypertriglyceridemia, nonalcoholic steatohepatitis, and diabetes in lipodystrophic mice. *FASEB J*. 2017;31(7):2916–2924. <https://doi.org/10.1096/fj.201700001R>.
20. Bechmann L.P., Hannivoort R.A., Gerken G., Hotamisligil G.S., Trauner M., Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol*. 2012;56(4):952–964. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.025>.
21. Mota M., Banini B.A., Cazanave S.C., Sanyal A.J. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1049–1061. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.014>.
22. Brandi G., Lorenzo S.D., Candela M., Pantaleo M.A., Bellentani S., Tovoli F. et al. Microbiota, NAFLD, HCC and the potential role of probiotics. *Carcinogenesis*. 2017;38(3):231–240. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx007>.
23. Monsour Jr.H.P., Frenette C.T., Wyne K. Fatty liver: a link to cardiovascular disease—its natural history, pathogenesis, and treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2012;8(3):21. <https://doi.org/10.14797/mdcj-8-3-21>.
24. Buechler C., Wanninger J., Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(23):2801. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i23.2801>.
25. Engel J.A., Jerlhag E. Role of appetite-regulating peptides in the pathophysiology of addiction: implications for pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2014;28(10):875–886. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0178-y>.
26. Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2020;(1):56–63. <https://doi.org/10.14341/omet10336>.
Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2020;(1):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10336>.
27. Dube P.E., Brubaker P.L. Nutrient, neural and endocrine control of glucagon-like peptide secretion. *Horm Metab Res*. 2004;36(11–12):755–760. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826159>.
28. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2017;(4):286–298. <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
Galstyan G.R., Karataeva E.A., Yudovich E.A. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;(4):286–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
29. Раскина К. Долгоживущий человеческий аналог ГПП-1. *Актуальная эндокринология*. 2015;6(1). Режим доступа: <https://actendocrinology.ru/archives/2507>.
Raskina K. Long-lived human analogue of GLP-1. *Aktualnaya Endokrinologiya*. 2015;6(1). (In Russ.) Available at: <https://actendocrinology.ru/archives/2507>.
30. Халимов Ю.Ш., Кузьмич В.Г. Органопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа по результатам доказательных исследований сердечно-сосудистой безопасности. *Медицинский совет*. 2019;(21):189–197. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-189-197>.
Khalimov Y.S., Kuzmich V.G. Organoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to findings of evidencebased cardiovascular safety studies. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(21):189–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-189-197>.
31. Scrocchi L.A., Brown T.J., Macluskay N., Brubaker P.L., Auerbach A.B., Joyner A.L., Drucker D.J. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med*. 1996;2(11):1254–1258. <https://doi.org/10.1038/nm1196-1254>.
32. Buteau J. GLP-1 receptor signaling: effects on pancreatic β -cell proliferation and survival. *Diabetes Metab*. 2008;34(Suppl. 2):S73–77. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(08\)73398-6](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(08)73398-6).
33. Fehmann H.C., Habener J.F. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7–37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology*. 1992;130(1):159–166. <https://doi.org/10.1210/endo.130.1.1309325>.
34. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17(6):819–837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>.
35. Cryer P.E. Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology*. 2012;153(3):1039–1048. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1499>.
36. Buse J.B., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Chang C.T., Xu Y. et al. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1300–1303. <https://doi.org/10.2337/dc09-2260>.
37. Henry R.R., Buse J.B., Sesti G., Davies M.J., Jensen K.H., Brett J. et al. Efficacy of Anti Hyperglycemic Therapies and the Influence of Baseline Hemoglobin A1C: A Meta-Analysis of the Liraglutide Development Program. *Endocr Pract*. 2011;17(6):906–913. <https://doi.org/10.4158/ep.17.6.906>.
38. Monami M., Dicembrini I., Nreu B., Andreozzi F., Sesti G., Mannucci E. Predictors of response to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(12):1101–1114. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1054-2>.
39. Fan H., Pan Q.R., Xu Y., Yang X.C. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arg Bras de Endocrinol Metabol*. 2013;57(9):702–708. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302013000900005>.
40. Cusi K., Sattar N., García-Pérez L.-E., Pavo I., Yu M., Robertson K.E. et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diab Med*. 2018;35(10):1434–1439. <https://doi.org/10.1111/dme.13697>.
41. Aroda V.R., Rosenstock J., Terauchi Y., Altuntas Y., Lalic N.M., Morales Villegas E.C. et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724–1732. <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>.
42. Гоникова З.З., Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;(1):113–121. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-113-121>.
Gonikova Z.Z., Nikolskaya A.O., Kirsanova L.A., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A., Sevastyanov V.I. The comparative analysis of the effectiveness of stimulation of liver regeneration by bone marrow cells and total RNA of these cells. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2019;(1):113–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-113-121>.

43. Feng W., Bi Y., Li P., Yin T.T., Gao C.X., Shen S.M. et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*. 2017;9(8):800–809. <https://doi.org/10.1111/jdi.12888>.
44. Gluud L.L., Knop F.K., Vilsbøll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2014;4(12):e005325. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005325>.
45. Sjöberg K.A., Holst J.J., Rattigan S., Richter E.A., Kiens B. GLP-1 increases microvascular recruitment but not glucose uptake in human and rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(4):E355–E362. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00283.2013>.
46. Nogueiras R., Pérez-Tilve D., Veyrat-Durebex C., Morgan D.A., Varela L., Haynes W.G. et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity. *J Neurosci*. 2009;29(18):5916–5925. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5977-08.2009>.
47. Richards P., Parker H.E., Adriaenssens A.E., Hodgson J.M., Cork S.C., Trapp S. et al. Identification and characterization of GLP-1 receptor-expressing cells using a new transgenic mouse model. *Diabetes*. 2014;63(4):1224–1235. <https://doi.org/10.2337/db13-1440>.
48. Baggio L.L., Ussher J.R., McLean B.A., Cao X., Kabir M.G., Mulvihill E.E. et al. The autonomic nervous system and cardiac GLP-1 receptors control heart rate in mice. *Mol Metab*. 2017;6(11):1339–1349. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.08.010>.
49. Szabłowski J.O., Lee-Gosselin A., Lue B., Malounda D., Shapiro M.G. Acoustically targeted chemogenetics for the non-invasive control of neural circuits. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(7):475–484. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0258-2>.
50. Ерофеев А.И., Матвеев М.В., Терехин С.Г., Захарова О.А., Плотникова П.В., Власова О.Л. Оптогенетика – новый метод исследования нейрональной активности. *Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки*. 2015;3(3):61–74. Режим доступа: <https://phymath.spbstu.ru/article/2015.29.7>.
50. Ерофеев А.И., Матвеев М.В., Терехин С.Г., Захарова О.А., Плотникова П.В., Власова О.Л. The new method for studying neuronal activity: optogenetics. *St Petersburg Polytechnical University Journal: Physics and Mathematics*. 2015;3(3):61–74. (In Russ.) Available at: <https://phymath.spbstu.ru/article/2015.29.7>.
51. Gaykema R.P., Newmyer B.A., Ottolini M., Raje V., Warthen D.M., Lambeth P.S. et al. Activation of murine pre-proglucagon – producing neurons reduces food intake and body weight. *J Clin Invest*. 2017;127(3):1031–1045. <https://doi.org/10.1172/JCI81335>.
52. Burmeister M.A., Ayala J.E., Smouse H., Landivar-Rocha A., Brown J.D., Drucker D.J. et al. The hypothalamic glucagon-like peptide 1 receptor is sufficient but not necessary for the regulation of energy balance and glucose homeostasis in mice. *Diabetes*. 2017;66(2):372–384. <https://doi.org/10.2337/db16-1102>.
53. Kooijman S., Wang Y., Parlevliet E.T., Boon M.R., Edelschaap D., Snaterse G. et al. Central GLP-1 receptor signalling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice. *Diabetologia*. 2015;58(11):2637–2646. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3727-0>.
54. Lockie S.H., Heppner K.M., Chaudhary N., Chabenne J.R., Morgan D.A., Veyrat-Durebex C. et al. Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Diabetes*. 2012;61(11):2753–2762. <https://doi.org/10.2337/db11-1556>.
55. Beiroa D., Imbernon M., Gallego R., Senra A., Herranz D., Villarroya F. et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63(10):3346–3358. <https://doi.org/10.2337/db14-0302>.
56. Brierley D.I., de Lartigue G. Reappraising the role of the vagus nerve in GLP-1-mediated regulation of eating. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):584–599. <https://doi.org/10.1111/bph.15603>.
57. Frias J.P., Bonora E., Ruiz L.N., Li Y.G., Yu Z., Milicevic Z. et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021;44(3):765–773. <https://doi.org/10.2337/dc20-1473>.
58. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratzliff V. et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
59. O'Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B., Mosenzon O., Pedersen S.D., Wharton S. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637–649. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2).
60. Lomonaco R., Leiva E.G., Bril F., Shrestha S., Mansour L., Budd J. et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care*. 2021;44(2):399–406. <https://doi.org/10.2337/dc20-1997>.
61. Seko Y., Sumida Y., Tanaka S., Mori K., Taketani H., Ishiba H. et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2017;47(11):1206–1211. <https://doi.org/10.1111/hepr.12837>.
62. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., Csermely A., Lonardo A., Targher G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites*. 2021;11(2):73. <https://doi.org/10.3390/metabo11020073>.
63. Patel Chavez C., Cusi K., Kadiyala S. The emerging role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):29–38. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab578>.
64. Ghosal S., Datta D., Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep*. 2021;11(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01663-y>.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Федорова Алена Игоревна, врач-эндокринолог, Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 625049, Россия, Тюмень, ул. Магнитогорская, д. 8; fai140996@mail.ru

Кульмаметова Диана Салимжановна, врач-эндокринолог, Областная больница №3; 626150, Россия, Тобольск, микрорайон 3б, д. 24; d.kulmametova@mail.ru

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент, доцент курса эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.makarova@yahoo.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the Department of Therapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Alyona I. Fedorova, Endocrinologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 8, Magnitogorskaya St., Tyumen, 625049, Russia; fai140996@mail.ru

Diana S. Kulmametova, Endocrinologist, Regional Hospital No. 3; 24, Microdistrict 3b, Tobolsk, 626150, Russia; d.kulmametova@mail.ru

Tatyana S. Dushina, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Resuscitation with a course of Clinical Laboratory Diagnostics Assistant of the Department of Obstetrics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the course of Endocrinology of the Department of Therapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.makarova@yahoo.com

Оценка эффективности препарата диоскореи в терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией

Д.В. Копылова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7389-643X>, darya.kopylova.2019@mail.ru

Е.Н. Пономарева, <https://orcid.org/0000-0001-6784-9779>, Rfnz731@yandex.ru

Воронежская областная клиническая больница №1; 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, д. 151

Резюме

Введение. В лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) важным этапом является эффективная и безопасная коррекция дислипидемии.

Цель. Оценить опыт применения препарата диоскореи в лечении пациентов с НАЖБП и дислипидемией.

Материалы и методы. Оценивалась эффективность шестимесячного курса монотерапии дислипидемии препаратом диоскореи у 30 пациентов с диагнозом НАЖБП. Период наблюдения – 24 нед. с 3 визитами: до начала лечения, на 12-й и 24-й неделях терапии. В динамике оценивали жалобы, показатели липидограммы и биохимического анализа крови, эластомерию печени, оценку качества жизни по опроснику SF-36.

Результаты. К 12-й неделе отмечалось снижение частоты исходно фиксируемых симптомов: слабости, утомляемости, боли или чувства тяжести в эпигастриальной области и верхних отделах живота, метеоризма, анорексии, тошноты/изжоги. К 24-й неделе метеоризм и тошнота не выявлялись, частота оставшихся симптомов не превышала 3–20%. За шестимесячный курс лечения доля снижения уровня общего холестерина составила 16%, ЛПНП – 27%, триглицеридов и коэффициента атерогенности – по 38% каждого, уровень ЛПВП повысился на 25%. К 12-й неделе отмечалось снижение АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы до референсных значений, стойко сохраняющееся к 3-му визиту. По данным эластомерии к 3-му визиту фиксировалось снижение жесткости печени ($5,5 \pm 4,2$ до $4,3 \pm 1,2$ кПа; $p < 0,01$) и увеличение доли пациентов, соответствующих шкале METAVIR F0 ($с 43$ до 77% ; $p = 0,01$). Качество жизни по опроснику SF-36 на фоне лечения повысилось: физическое благополучие – $с 46,3 \pm 9,1$ до $50,3 \pm 7,2$ балла ($p < 0,001$); психологическое благополучие – $с 40,6 \pm 9,2$ до $48 \pm 6,9$ балла ($p < 0,001$).

Заключение. Включение препарата диоскореи в терапию НАЖБП позволяет добиться стойкого снижения атерогенных показателей липидограммы крови, нормализации биохимических маркеров функционального состояния печени, что клинически определяет регресс и купирование основных симптомов заболевания, повышая качество жизни пациентов. Объективно зафиксировано снижение жесткости печени, что важно для улучшения прогноза и снижения риска прогрессирования НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, диоскорея, диосгенин, холестерин, липопротеиды

Для цитирования: Копылова Д.В., Пономарева Е.Н. Оценка эффективности препарата диоскореи в терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией. *Медицинский совет.* 2022;16(23):156–161.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-156-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the effectiveness of the dioscorea in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia

Daria V. Kopylova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7389-643X>, darya.kopylova.2019@mail.ru

Ekaterina N. Ponomareva, <https://orcid.org/0000-0001-6784-9779>, Rfnz731@yandex.ru

Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151, Moskovsky Ave., Voronezh, 394066, Russia

Abstract

Introduction. The effective and safe management of dyslipidemia is an important step in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Aim. To evaluate the experience of the use of dioscorea drug in the treatment of patients with NAFLD and dyslipidemia.

Materials and methods. The effectiveness of a six-month course of dioscorea monotherapy of dyslipidemia was evaluated in 30 patients diagnosed with NAFLD. The observation period was 24 weeks and included 3 visits: before treatment, at week 12 and 24 of the therapy. Changes in complaints, values of lipidograms and biochemical blood tests, liver elastometry were assessed over time, quality of life was measured by SF-36 questionnaire.

Results. A decrease in the frequency of the initially recorded symptoms such as weakness, fatigue, pain or feeling of heaviness in the epigastric region and upper abdomen, flatulence, anorexia, nausea/heartburn was observed by week 12. No flatulence and

nausea were recorded by week 24, the frequency of the remaining symptoms did not exceed 3-20%. During a six-month course of treatment, the reduction ratio for total cholesterol was 16%, LDL – 27%, triglycerides and atherogenic coefficient – 38% each, HDL level increased by 25%. The decrease in the levels of ALT, AST, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase to the reference values was recorded by week 12, which was maintained until visit 3. According to elastometry findings, a decrease in liver stiffness (from 5.5 ± 4.2 to 4.3 ± 1.2 kPa; $p < 0.01$) and an increase in the percentage of patients corresponding to the METAVIR F0 score (from 43 to 77%, $p = 0.01$) was reported by visit 3. The therapy resulted in increase of SF-36 total score: physical well-being improved from 46.3 ± 9.1 to 50.3 ± 7.2 scores ($p < 0.001$); psychological well-being from 40.6 ± 9.2 to 48 ± 6.9 scores ($p < 0.001$).

Conclusion. The inclusion of dioscorea drug in the NAFLD therapy allows to achieve a persistent decrease in atherogenic indices of lipidograms, normalization of biochemical markers of the functional state of liver, which clinically determines the regression and relief of the main symptoms of the disease, improving the patients' quality of life. From the objective point of view, the decrease in liver stiffness was recorded, which is essential for improving prognosis and reducing the risk of NAFLD progression.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, dioscorea, diosgenin, cholesterol, lipoproteins

For citation: Kopylova D.V., Ponomareva E.N. Evaluation of the effectiveness of the dioscorea in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-156-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий во всем мире отмечается тенденция к росту числа заболеваний печени, среди которых значимое место занимает проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), имеющая неутешительные прогнозы в отношении увеличения актуальности и частоты встречаемости в ближайшем будущем [1, 2].

НАЖБП является наиболее частой причиной хронического поражения печени, которое включает в себя стеатоз (жировая дистрофия) печени, неалкогольный стеатогепатит и фиброз с возможным исходом в цирроз [3]. Распространенность НАЖБП колеблется от 20 до 35%, при этом среди пациентов с ожирением ее частота достигает 90% [1, 4, 5]. НАЖБП, как правило, длительное время проявляется стертой неспецифической клинической картиной, возможны жалобы на незначительный дискомфорт/тяжесть в животе, периодическую боль в правом подреберье, запоры, общие симптомы в виде слабости, недомогания, снижения физической активности и т. д. Иногда пациенты обращаются к врачу по другим причинам, а нарушение функции печени обнаруживается случайно. Однако если начальные стадии стеатоза и стеатогепатита клинически неярко выражены, то стадия фиброза нередко протекает с характерными клиническими признаками. Факторами риска развития фиброза при НАЖБП являются ожирение, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии, нарушение соотношения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сочетании с умеренным повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), гипербилирубинемия и т. д. [5, 6]. Практически у всех пациентов с НАЖБП при обследовании выявляется нарушение соотношения липидного спектра крови, так как дислипидемия является одним из патогенетических звеньев развития и прогрессирования заболевания [7–9].

В связи с этим в контексте комплексного лечения НАЖБП важным этапом является эффективная и безопасная с точки зрения воздействия на функциональную активность и состояние печени медикаментозная коррекция дислипидемии. Особый интерес в этом вопросе представляет возможность применения препарата Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия) из группы растительных сапонинов [10], позволяющих не только существенно скорректировать дислипидемию, но и благотворно повлиять на состояние печени [11]. В основе действующего вещества препарата Вазоспонин – известная молекула диосгенина, добываемая из экстракта корневищ диоскореи nipponской. Гиполипидемическое действие Вазоспонина определяется способностью диосгенина увеличивать выведение холестерина с желчью и ограничивать его всасывание в кишечнике, тем самым уменьшая его поступление в кровь [12–16]. На сегодняшний день имеются данные, подтверждающие эффективность и безопасность применения препарата Вазоспонин как в комплексной терапии резидуальной дислипидемии в кардиологической практике, так и в коррекции липидного спектра крови у гастроэнтерологических пациентов с холестериозом желчного пузыря [17–20].

Данный факт послужил предпосылкой для проведения настоящей наблюдательной программы, **целью** которой стала оценка опыта применения препарата Вазоспонин в лечении пациентов с НАЖБП и дислипидемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательная программа проводилась на базе гастроэнтерологического центра Воронежской областной клинической больницы №1. Были включены 30 пациентов в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом НАЖБП различной степени активности и дислипидемией. Все пациенты были информированы о целях и характере наблюдения и подписали информированное согласие. В качестве гиполипидемической терапии всем

пациентам в дополнение к липидснижающей диете был назначен препарат Вазоспонин в монотерапии ежедневно перорально по 2 таб. (1 таб. – 100 мг) 2 раза в сутки на протяжении 24 нед.

Период наблюдения за каждым пациентом составил 24 нед. с 3 очными контрольными визитами: до начала терапии (1-й визит), на 12-й (2-й визит) и 24-й недели (3-й визит). В ходе визитов проводился физикальный осмотр. Выявлялось наличие жалоб: слабость, утомляемость, боль и чувство тяжести в эпигастральной области и верхних отделах живота, метеоризм, анорексия, тошнота, изжога, отрыжка, послабление стула, диарея, запор. Проводилась оценка биохимических показателей крови: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общего билирубина (ОБ) и липидного спектра: общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и коэффициента атерогенности (КА). До и сразу после курса лечения пациентам проводили ультразвуковое обследование и эластографию печени (оценка фиброза печени определялась по шкале METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis) в соответствии со значением модуля упругости Юнга), а также оценку качества жизни пациента по опроснику SF-36 (Health Status Survey Short Form-36). Оценка переносимости исследуемого препарата определяли по визуально-аналоговой шкале от 0 до 4 баллов (4 балла – отсутствие любых нежелательных явлений, 0 баллов – потребность в отмене препарата и назначении дополнительной терапии).

Результаты, полученные в ходе наблюдательной программы, обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Данные представлены в зависимости от типа распределения: в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm\sigma$); в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля Me (Q_{25} ; Q_{75}). Качественные параметры представлены в виде абсолютных чисел и относительного количества (%). Статистическую значимость различий при сравнении несвязанных групп по доле (частоте признака) вычисляли с помощью двустороннего точного критерия Фишера,

различия результатов несвязанных выборок по количественному признаку определяли с помощью критерия Манна – Уитни, связанных выборок – по критериям Уилкоксона и Фридмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

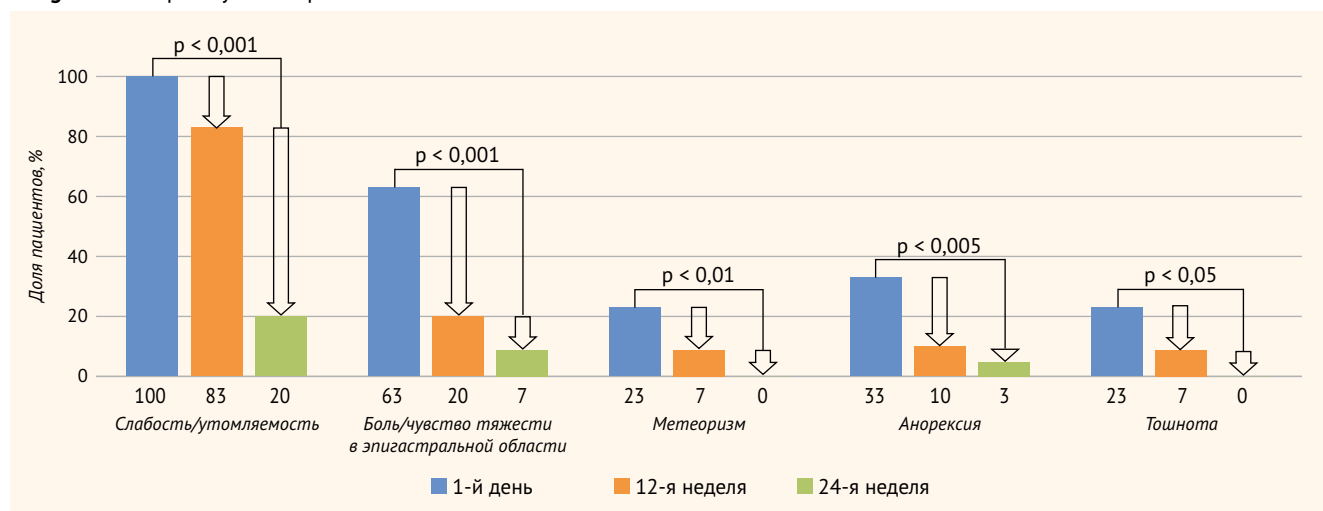
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в наблюдательной программе приняли участие 30 пациентов – 66% мужчин ($n = 20$) и 34% женщин ($n = 10$). Средний возраст пациентов составил $49,8 \pm 12,1$ года.

При оценке частоты выявляемых жалоб в динамике ко 2-му визиту (12-я неделя) на фоне проводимого лечения препаратом Вазоспонин отмечалось значимое снижение частоты исходно фиксируемых симптомов: слабости, утомляемости, боли или чувства тяжести в эпигастральной области и верхних отделах живота, метеоризма, анорексии, тошноты/изжоги (рис. 1). К 24-й неделе лечения метеоризм и тошнота были полностью купированы и не отмечались ни у одного пациента, частота оставшихся симптомов достоверно снизилась и не превышала 3–20%.

Исходно у пациентов по данным липидограммы крови выявлялись признаки дислипидемии в виде повышения уровней ОХС, триглицеридов (ТГ), ЛПНП, КА и снижения ЛПВП. Анализ показателей липидограммы в динамике выявил достоверное снижение атерогенных фракций холестерина и ТГ на фоне проводимой терапии препаратом Вазоспонин (таблица). Так, уже ко 2-му визиту (12-я неделя) средний уровень ОХС, ЛПНП и ТГ снизился до нормальных значений, данная тенденция стойко сохранялась к 3-му визиту, где дополнительно были достигнуты нормальные значения КА (24-я неделя). За шестимесячный период наблюдения общая доля снижения уровня ОХС в сравнении с исходными показателями составила 16%, ЛПНП – 27%, ТГ и КА – по 38% каждого соответственно (рис. 2). В свою очередь, уровень ЛПВП в динамике к 3-му визиту, напротив, достоверно повысился на 25%.

● **Рисунок 1.** Частота жалоб в динамике
● **Figure 1.** Frequency of complaints over time



● **Таблица.** Показатели липидного профиля пациентов в динамике, $M \pm \sigma$

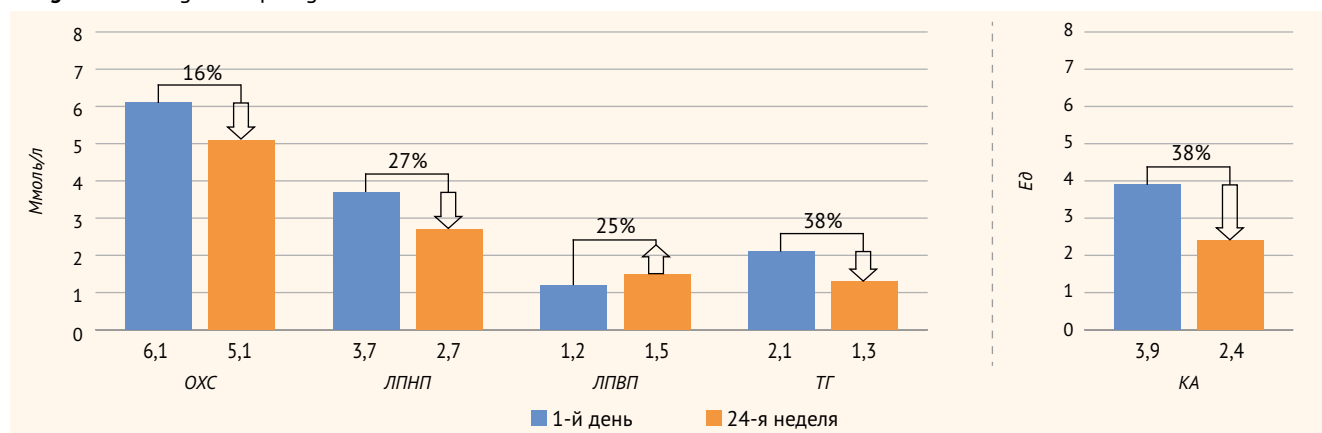
● **Table.** Changes in lipid profile values over time, $M \pm \sigma$

Показатель	Визит 1 (1-й день)	Визит 2 (12-я неделя)	Визит 3 (24-я неделя)	p*
Общий холестерин, ммоль/л	$6,1 \pm 0,94$	$5,3 \pm 1,23$	$5,1 \pm 0,94$	$< 0,001$
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	$3,7 \pm 1,05$	$3,3 \pm 0,94$	$2,7 \pm 0,89$	$< 0,001$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	$1,2 \pm 0,45$	$1,1 \pm 0,28$	$1,5 \pm 0,5$	0,001
Триглицериды, ммоль/л	$2,1 \pm 0,94$	$1,7 \pm 0,89$	$1,3 \pm 0,38$	0,004
Коэффициент атерогенности, ед.	$3,9 \pm 1,02$	$3,6 \pm 1,7$	$2,4 \pm 0,91$	$< 0,001$

* $p < 0,05$ (критерий Фридмана).

● **Рисунок 2.** Показатели липидограммы крови в динамике

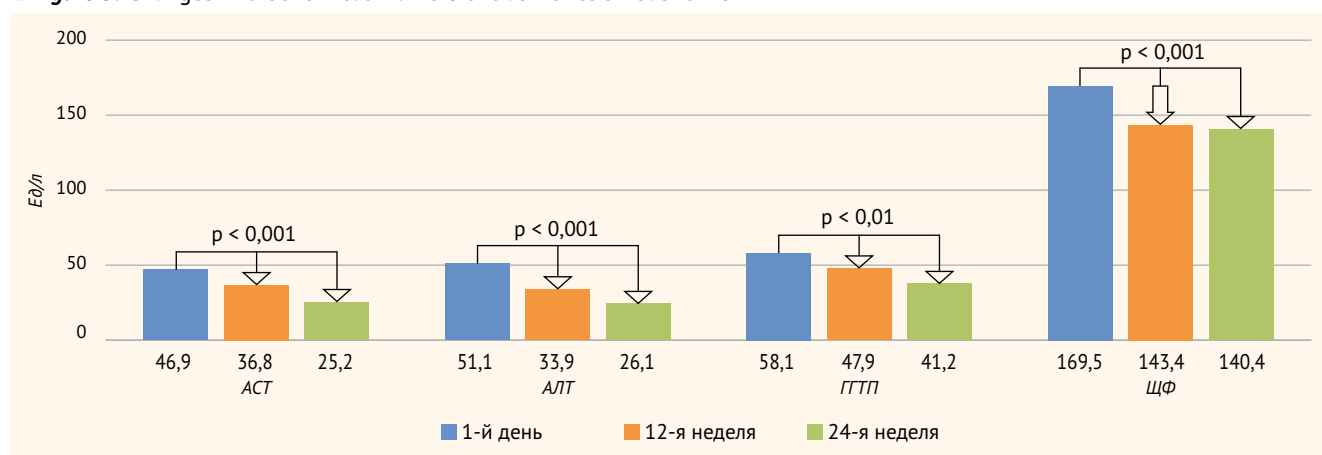
● **Figure 2.** Changes in lipidogram values over time



ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; КА – коэффициент атерогенности.

● **Рисунок 3.** Показатели биохимических маркеров функции печени в динамике

● **Figure 3.** Changes in biochemical markers of liver function over time



АСТ – аланинаминотрансфераза; АЛТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

При анализе уровня биохимических маркеров функции печени исходно средние значения сывороточных ферментов АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ определялись выше нормы. На фоне терапии препаратом Вазоспонин к 12-й неделе отмечалось достоверное снижение данных маркеров до референсных значений, которое стойко сохранялось к 3-му визиту (24-я неделя) (рис. 3).

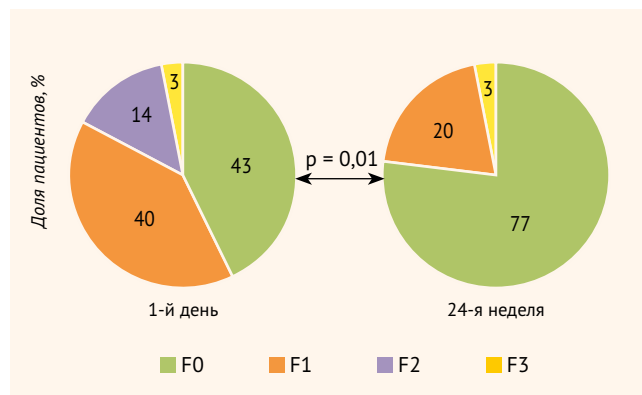
По данным эластометрии на первом визите среднее значение медианы модуля Юнга печени составило $5,5 \pm 4,2$ кПа, к 3-му визиту (24-й неделе) отмечалось достоверное снижение жесткости печени до $4,3 \pm 1,2$ кПа

($p < 0,01$). Кроме того, на фоне проводимого шестимесячного лечения фиксировалось значимое увеличение доли пациентов, соответствующих шкале METAVIR F0 (отсутствие фиброза), наряду с уменьшением доли пациентов, соответствующих шкале METAVIR F1 (начальные проявления фиброза) и F2 (умеренные проявления фиброза). Так, на 1-м визите доля пациентов, соответствующих шкале METAVIR F0, составляла лишь 43% ($n = 13$), а на 3-м визите – 77% ($n = 23$; $p = 0,01$) (рис. 4).

До начала терапии средние показатели физического и психологического благополучия по опроснику SF-36

● **Рисунок 4.** Динамика доли пациентов, соответствующих шкале METAVIR F0 – F3

● **Figure 4.** Changes in percentage of patients corresponding to the METAVIR F0 – F3 score



составляли $46,3 \pm 9,1$ и $40,6 \pm 9,2$ балла соответственно, к 24-й неделе данные показатели достоверно увеличились – $50,3 \pm 7,2$ и $48 \pm 6,9$ балла соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствовало о повышении качества жизни рассматриваемой группы пациентов. За период наблюдения нежелательных явлений в связи с приемом исследуемого препарата зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящей наблюдательной программы, свидетельствуют о том, что включение гиполипидемического препарата Вазоспонин в терапию пациентов с НАЖБП позволяет добиться не только значимого и стойкого снижения атерогенных показателей липидограммы крови, но и нормализации биохимических маркеров функционального состояния печени. Гиполипидемический и гепатопротекторный эффекты препарата Вазоспонин клинически определяют регресс и купирование основных симптомов заболевания (слабости, утомляемости, боли или чувства тяжести в эпигастральной области и в верхних отделах живота, метеоризма, анорексии, тошноты/изжоги) в рассматриваемой группе пациентов, существенно повышая их качество жизни. Кроме того, в ходе наблюдательной программы на фоне проводимого лечения было объективно зафиксировано снижение жесткости печени, что крайне важно в отношении улучшения прогноза течения и снижения риска прогрессирования НАЖБП.

Поступила / Received 28.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 13.12.2022

Принята в печать / Accepted 14.12.2022

Список литературы / References

- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
- Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–116. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(4):108–116. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/4/030040-36602014419>.
- Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Умарова Р.М. Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2022;(6):74–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82>.
Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V., Umyarova R.M. Steatohepatitis: etiological variants, principles of diagnosis and management. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(6):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82>.
- Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Неалкогольная жировая болезнь печени: перспективы лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(2):97–102. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/388>.
Raikhelson K.L., Prashnova M.K. Nonalcoholic fatty liver disease: prospects for treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):97–102. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/388>.
- Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. *Архив внутренней медицины*. 2015;(1):19–26. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/365>.
Seliverstov P.V. Non-alcoholic fatty liver disease: from theory to practice. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;(1):19–26. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/365>.
- Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954–962. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):954–962. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
- Li L., Liu D.W., Yan H.Y., Wang Z.Y., Zhao S.H., Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510–519. <https://doi.org/10.1111/obr.12407>.
- Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–1554. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>.
- Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
- Шулутко И.Б., Тугбаева Л.Я., Нестеров В.А. Терапевтическая эффективность сапонинов диоскореи при лечении больных атеросклерозом. В: Турова А.Д. (ред.). *Лекарственные средства из растений*. М.: Медгиз; 1962. С. 143.
Shulutko I.B., Tugbaeva L.Ya., Nesterov V.A. Therapeutic efficacy of Dioscorea saponins in the treatment of patients with atherosclerosis. In: Turova A.D. (ed.). *Medicines from plants*. Moscow: Medgiz; 1962. p. 143. (In Russ.)
- Wu F.C., Jiang J.G. Effects of diosgenin and its derivatives on atherosclerosis. *Food Funct*. 2019;10(11):7022–7036. <https://doi.org/10.1039/c9fo00749k>.
- Manivannan J., Balamurugan E., Silambarasan T., Raja B. Diosgenin improves vascular function by increasing aortic eNOS expression, normalize dyslipidemia and ACE activity in chronic renal failure rats. *Mol Cell Biochem*. 2013;384(1–2):113–120. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1788-2>.
- Li R., Liu Y., Shi J., Yu Y., Lu H., Yu L. et al. Diosgenin regulates cholesterol metabolism in hypercholesterolemic rats by inhibiting NPC1L1 and enhancing ABCG5 and ABCG8. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(8):1124–1133. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.04.010>.
- Harjono H., Estiasih T., Ariestiningih A.D., Wardani N.A.K. The Effect of Crude Diosgenin Extract from Purple and Yellow Greater Yams (*Dioscorea alata* L.) on the Lipid Profile of Dyslipidemia Rats. *Emir J Food Agric*. 2016;28(7):506–512. <https://doi.org/10.9755/efja.2016-01-086>.
- Naidu P.B., Ponmurugan P., Begum M.S., Mohan K., Meriga B., RavindarNaik R., Saravanan G. Diosgenin reorganises hyperglycaemia and distorted tissue lipid profile in high-fat diet-streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric*. 2015;95(15):3177–3182. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7057>.
- Chen Y., Tang Y.M., Yu S.L., Han Y.W., Kou J.P., Liu B.L., Yu B.Y. Advances in the pharmacological activities and mechanisms of diosgenin. *Chin J Nat Med*. 2015;13(8):578–587. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30053-4](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30053-4).
- Богданов А.Р., Пыко М.Е., Пыко А.А. Возможности коррекции резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальную терапию статинами. *Consilium Medicum*.

- 2020;22(1):54–60. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95211>.
- Bogdanov A.R., Pyko M.E., Pyko A.A. Possibilities of residual dyslipidemia correction in patients with multifocal atherosclerosis, who are receiving optimal statin therapy. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):54–60. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95211>.
18. Богданов А.Р., Пыко М.Е., Романова Т.А., Федулаев Ю.Н. Влияние растительных сапонинов на показатели эластичности магистральных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом. *CardioSomatika*. 2021;12(1):41–47. <https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200631>.
- Bogdanov A.R., Pyko M.E., Romanova T.A., Fedulaev Yu.N. The influence of plant saponins on the elasticity parameters of the great arteries in patients with multifocal atherosclerosis. *CardioSomatics*. 2021;12(1):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/22217185.2021.1.200631>.
19. Коковина Ю.В., Симиныко Я.В. Новые возможности коррекции дислипидемии у пациентов с диффузными изменениями печени и холестерозом желчного пузыря. *Медицинский алфавит*. 2020;(17):49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-49-52>
- Kokovina Yu.V., Siminko Y.V. New possibilities for dyslipidemia correction in patients with diffuse liver changes and gallbladder cholesterosis. *Medical Alphabet*. 2020;(17):49–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-49-52>.
20. Милимовка М.Е., Коновалов М.Н., Рыбников М.И., Димат М.И. Опыт лечения полиспонином больных атеросклерозом. *Врачебное дело*. 1971;(1):63–65. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5576585>.
- Milimovka M.E., Kononov M.N., Rybnikov N.I., Dimant M.I. Experience with polysponin therapy of atherosclerosis. *Vrachebnoe Delo*. 1971;(1):63–65. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5576585>.

Информация об авторах:

Копылова Дарья Валентиновна, к.м.н., заведующая областным гастроэнтерологическим центром, Воронежская областная клиническая больница №1; 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, д. 151; darya.kopylova.2019@mail.ru

Пономарева Екатерина Николаевна, к.м.н., главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Воронежской области по ультразвуковой диагностике, заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Воронежская областная клиническая больница №1; 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, д. 151; Rfnz731@yandex.ru

Information about the authors:

Daria V. Kopylova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Regional Gastroenterological Center, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151, Moskovsky Ave., Voronezh, 394066, Russia; darya.kopylova.2019@mail.ru

Ekaterina N. Ponomareva, Cand. Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist of the Department of Health of the Voronezh Region for Ultrasound Diagnostics, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151, Moskovsky Ave., Voronezh, 394066, Russia; Rfnz731@yandex.ru

Клинические маски или варианты течения билиарной патологии: диагностика, выбор рациональной фармакотерапии

О.Н. Минушкин, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

В статье анализируются клинические маски или варианты течения билиарной патологии. Знание этих масок (вариантов течения) очень важно, потому что оно расширяет наше представление о патологии, заметно сокращает процесс диагностики, сужает круг нозологий, между которыми следует проводить дифференциальную диагностику. В статье представлено краткое описание наиболее часто встречающихся вариантов – масок, которые формируют билиарную патологию. Среди них обозначены следующие варианты: 1) кожный; 2) кардиальный; 3) пищеводный; 4) вегетативной дисфункции; 5) панкреатический; 6) диспепсический; 7) колитоподобный вариант – маска. В каждом варианте есть клинический признак, который позволяет отнести его к билиарной патологии. В связи с большим количеством вариантов масок дана единая программа обследования и этапы диагностики, вероятная формулировка диагноза, позволяющая выбрать наиболее рациональную терапию. Клинический опыт лечения включил 120 пациентов: 10 – с холестазом беременных (небольшой, но очень важный опыт, так как в терапевтической практике беременные встречаются часто, при этом нередко они подвергаются ненужным исследованиям, вследствие чего теряется время, а терапия требует заметно больших усилий), 45 – с органической патологией и 65 – с проблемами функциональных нозологий. В фармакотерапии использован высокоэффективный препарат артишока, обладающий патогенетическим воздействием на большинство фармакологических мишеней и имеющий желчегонный и протекторный эффект. Общая эффективность лечения составила 90% при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов.

Ключевые слова: клинические маски билиарной патологии, билиарная система, артишок, диагностика, лечение

Для цитирования: Минушкин О.Н. Клинические маски или варианты течения билиарной патологии: диагностика, выбор рациональной фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2022;16(23):162–167. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-162-167>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical masks or manifestations of the biliary sample: diagnosis, choice of rational pharmacotherapy

Oleg N. Minushkin, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

Abstract

Clinical masks or variants of a course of biliary pathology are analyzed in the article. The knowledge of these masks (course variants) is very important because it expands our view of pathology, considerably reduces process of diagnostics and narrows range of nosologies between which differential diagnostics should be carried out. Brief description of the most frequent variants – masks, which form biliary pathology, is presented in the article. Among them the following variants are indicated: 1) cutaneous; 2) cardiac; 3) oesophageal; 4) autonomic dysfunction; 5) pancreatic; 6) dyspeptic; and 7) colitis-like variant. Each variant has a clinical sign that allows it to be classified as biliary pathology. Due to the large number of mask variants, a unified examination programme and diagnostic steps, a probable diagnosis wording is given, allowing the most rational therapy to be chosen. Clinical trial included 120 patients: 10 pregnant women with cholestasis (a small but very important study, as pregnant women are often encountered in therapeutic practice, and they are often subjected to unnecessary investigations, resulting in lost time, and therapy requires markedly more effort), 45 with organic pathology and 65 with problems of functional nosologies. The pharmacotherapy included a highly effective artichoke drug, which has a pathogenetic effect on most of the pharmacological targets and has a choleretic and protective effect. Overall treatment efficacy was 90% with good tolerability and no side effects.

Keywords: clinical masks of biliary pathology, biliary system, artichoke, diagnosis, treatment

For citation: Minushkin O.N. Clinical masks or manifestations of the biliary sample: diagnosis, choice of rational pharmacotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):162–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-162-167>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Билиарная система включает следующие органы и анатомические структуры:

- печень;
- желчный пузырь;
- желчные протоки и сфинктеры.

Анатомические образования в условиях патологии формируют клинический симптомокомплекс, который включает боль в животе – постоянную, продолжительную (часы, сутки) или приступообразную по типу печеночной колики. Боль локализуется в эпигастральной области либо в правом подреберье с иррадиацией в правое надплечье или межлопаточную область, может сопровождаться тошнотой или рвотой, горечью во рту [1].

Указанный симптомокомплекс формируется функциональными расстройствами либо изменением чувствительности рецепторов органов билиарной системы. При первичных функциональных расстройствах структурные, биохимические и неврологические изменения отсутствуют, в связи с чем симптомокомплекс может иметь различные проявления – маски, которые мы должны знать и учитывать в диагностике [2].

Приведенное описание можно рассматривать как наиболее часто встречаемый вариант течения патологического билиарного симптомокомплекса, но существуют и другие варианты, которые в клинической практике носят название «клинические маски». Из наиболее распространенных следует выделить следующие варианты (маски):

- кожный;
- кардиальный;
- пищеводный;
- вегетативной дисфункции;
- панкреатический;
- диспепсический;
- колитоподобный.

Такое разнообразие затрудняет диагностику, так как необходимо исключить схожую патологию и доказать, что маски сформированы органами и структурными образованиями билиарной системы.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ (МАСОК) БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

1. Кожный вариант включает [3]:

- кожный зуд:
 - локализованный;
 - генерализованный;
- рецидивирующую крапивницу.

Основой формирования этой маски является холестаз, а непосредственным субстратом – накопление желчных кислот. Согласно существующей концепции, желчные кислоты являются пруригогенами, которые, накапливаясь в коже и под ней, вызывают зуд – сначала локально (ладони, межпальцевые складки, бедра, живот), затем генерализованного характера [4]. Данная клиническая маска может формироваться при следующих

нозологиях: холестатических вариантах алкогольной и неалкогольной болезни печени, холестатическом варианте лекарственной болезни печени, холестазах беременных [5].

2. Кардиальный вариант включает боли в области сердца (в околосердечной зоне), тахикардию, нередко сопровождаемую одышкой, расстройства ритма сердца (экстрасистолию, мерцательную аритмию, пароксизмальные варианты), одышку при физической нагрузке. Провоцирующим фактором данной маски является печеночная колика, которая посредством различных механизмов (в частности рефлекторных) способствует ухудшению кровотока по измененным коронарным сосудам, провоцируя тахикардию, расстройства ритма и дыхательную недостаточность [6, 7]. Вторым провоцирующим фактором является пищевая нагрузка вообще и жирная пища в частности.

3. Пищеводный вариант включает изжогу, чувствительный транзит пищи по пищеводу, тяжесть в эпигастральной области. Механизмом развития является желудочно-пищеводный или дуодено-пищеводный рефлюкс, а провоцирующим фактором – повышение давления в желудке и двенадцатиперстной кишке. Наиболее часто это является следствием развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в проксимальном отделе тонкой кишки [7].

4. Вариант вегетативной дисфункции включает нейрорегуляторные нарушения (головокружение, тошноту, рвоту, слюнотечение, дрожь в теле, шаткость походки). При преобладании ваготонии имеется склонность к брадикардии, головокружение, головные боли по типу мигрени (печеночная мигрень), быстрая утомляемость, расстройства сна. В патогенезе этой клинической маски участвуют желчный пузырь со снижением фракции выброса, гипертонус сфинктера Одди с повышением гидростатического давления в протоковой системе. Провоцирует данный вариант билиарной патологии пища, иногда физическая нагрузка после еды [8].

5. Панкреатический вариант включает:

- симптомокомплекс, схожий с панкреатитом;
- боль (эпигастральная, левое подреберье, правое подреберье с иррадиацией в спину, правое, левое надплечье);
- при выраженной форме – повышение уровня амилазы, липазы;
- при менее выраженных формах – только боль без повышения уровня панкреатических ферментов.

Основным механизмом развития данного варианта является спастическая дисфункция сфинктера Одди. В одинаковой степени в формировании этой маски может участвовать и органическая патология сфинктера Одди, но в таком случае симптомокомплекс носит не приступообразный, а постоянный характер разной степени выраженности [9].

6. Диспепсический вариант включает:

- боль в эпигастрии или правом подреберье;
- чувство тяжести в эпигастрии, околопупочной зоне, нижней части живота;

- чувство быстрого насыщения;
- тошноту;
- горечь во рту;
- рвоту содержимым после еды, вне связи с едой – желчью;
- кишечные расстройства (послабление, запор, вздутие живота, предшествующие стулу).

Провоцирующим фактором является прием пищи, в особенности жирных и острых продуктов [10, 11].

7. Колитоподобный вариант включает:

- вздутие живота (локальное, тотальное);
- боль в эпигастриальной области или других отделах живота;
- изменение характера стула, чаще всего послабление;
- чередование разных вариантов стула;
- императивные позывы к стулу.

Провоцирующими факторами являются, острая, жирная пища, которая стимулирует сокращение желчного пузыря и моторику кишечника за счет пузырно-кишечного рефлекса, эмоциональное и физическое напряжение, предменструальный синдром [12, с. 528].

При рассмотрении патологии органов гепатобилиарной системы (как и других заболеваний) важно установить факторы развития и прогрессирования. На сегодняшний день выделяют следующие группы факторов:

- 1) нарушение режима питания (регулярность, разные промежутки между приемами пищи, объем и пищевые пристрастия, количество пищевых волокон);
- 2) нервно-психические факторы (конфликтные ситуации в быту, на работе, склонность к ипохондрии, депрессия);
- 3) малоподвижный образ жизни;
- 4) коморбидные заболевания: рецидивирующие кишечные инфекции, лямблиоз, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, панкреатит и др.;
- 5) быстрая динамика массы тела, причиной которой являются эндокринные расстройства, климакс, некоторые лекарственные препараты;
- 6) беременность и связанная с ней гормонально-метаболическая перестройка;
- 7) врожденные и приобретенные изменения органов билиарной системы.

Учет данных факторов позволяет максимально рационально построить программу обследования и выбрать эффективную фармакотерапию, так как факторы развития и прогрессирования могут являться дополнительными мишенями для лекарственного воздействия.

ДИАГНОСТИКА

Учитывая большое количество вариантов течения патологии органов гепатобилиарной системы и клинических масок, схожих с заболеваниями различных органов (сердца, поджелудочной железы, различных функциональных заболеваний, приглашающих к патологии желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки), диагностика осуществляется поэтапно:

- 1) исключение патологии различных органов, которую могут симулировать маски: сердца, пищевода, под-

желудочной железы, кишечника, расстройств вегетативной нервной системы;

- 2) установление участия органов гепатобилиарной системы в формировании вариантов этих патологических симптомокомплексов (масок);

- 3) формулирование диагноза и выбор максимально адекватного лечения.

ПРОГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

1. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови (билирубин, холестерин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), белки и их фракции, С-реактивный белок, ферменты поджелудочной железы); вирусологические исследования (печеночные, герпетические).

2. Ультразвуковое исследование:

- обзорное;
- изучение зоны интереса: печень, желчный пузырь, желчные протоки;
- нагрузочные пробы (лекарственные, пищевая нагрузка) с изучением сократительной способности желчного пузыря;
- определение типа функционального расстройства сфинктера Одди (билиарный, панкреатический).

3. Фиброгастродуоденоскопия.

4. Рентгеновское исследование (обзорное, определение дуоденальной гипертензии, изучение органов гепатобилиарной системы – по показаниям).

5. Компьютерное исследование и ядерный магнитный резонанс (по показаниям).

6. Диагностика СИБР (дыхательный тест).

7. Электрокардиография, эхокардиография (по показаниям).

Пример формулировки диагноза: стеатоз печени (выраженность); стеатогепатит (степень активности, вариант); функциональная патология сфинктера Одди (билиарный, панкреатический типа).

ЛЕЧЕНИЕ (ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ)

1. Изменение образа жизни:

- снижение физической активности в стадии обострения;
- при четкой зависимости проявлений болезни от физической активности снизить, изменить нагрузку.

2. Питание:

- в период обострения билиарной патологии исключение жирной, острой пищи (т. е. продуктов, способствующих формированию функциональных расстройств и тех или иных клинических масок);

- в период ремиссии:

- а) мотивация пациента на предупреждение обострений за счет полноценного питания, обеспечивающего энергетические, метаболические и пластические потребности;

● **Рисунок.** Клинические эффекты препарата Хофитол®: плейотропное действие на ключевые звенья патогенеза благодаря компонентам, входящим в состав препарата

● **Figure.** Clinical effects of Hofitol®: pleiotropic effect on key components of pathogenesis due to the drug components



б) исключение, ограничение, кулинарная обработка продуктов, раздражающих органы билиарной системы и функционально связанные с ними.

3. Фармакотерапия. Большое количество вариантов течения заболеваний билиарной системы, разнообразие клинических масок, различающихся патогенезом и участием разных компонентов билиарной системы требуют использования либо нескольких фармпрепаратов, либо одного, действующего на разные звенья патогенеза. Таким препаратом, с нашей точки зрения, является Хофитол® – лекарственный препарат из артишока, обладающий комбинированным действием (холеретик, холекинетик + гепатопротектор).

Основными компонентами препарата являются:

- цинарин, который обладает холекинетическим эффектом действия, влияет на состав желчи, снижая уровень холестерина, улучшает реологические свойства;
- цинаропикрин – преодолевает спастические эффекты ацетилхолина на сфинктерную систему (в том числе и на сфинктер Одди), стимулирует выделение желудочной слизи (холецистокинин-подобное действие);
- кофеилхинная кислота – обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, на 95% понижает уровни канцерогенных афлатоксинов, синтезируемых патогенной грибковой флорой.
- инулин – оказывает пребиотический эффект, восстанавливая состав микробной флоры, купирует запоры за счет нормализации моторики.

Эффекты препарата Хофитол® обобщены на *рисунке* [13–15], на котором представлено большинство его эффектов на ключевые звенья патогенеза билиарной патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Собственные данные основаны на результатах анализа и лечения 120 пациентов, страдающих органическими или функциональными заболеваниями органов гепатобилиарной системы. Преобладали женщины (2 : 1), средний возраст – $46 \pm 9,5$ года.

Первую группу составили беременные женщины, которые наблюдались в лечебных учреждениях Управления делами Президента РФ. Патология заключалась в холестазах беременных: клинический эквивалент – зуд кожи, биохимическая составляющая – повышение уровня билирубина, ЩФ, ГГТП до 2–3 норм; уровень зависел от времени обращения и сроков развития. 3 женщины были госпитализированы. Основное лечение: Хофитол® по 2 таб. 2–3 раза в сутки¹. Холестаз купирован (сначала зуд, затем биохимические отклонения). Беременность доведена до нормальных родов.

Вторую группу составили пациенты со стеатозом, стеатогепатитом – 45 чел., 8 из них имели фиброз, интенсивность которого оценивали по шкале Боначини в 4–5 баллов. Клинические маски (кожная, диспепсическая) фиксировались у 12 (23%) пациентов. Лечение согласно протоколу: Хофитол® по 2 таб. 3 раза в сутки 3 нед. Эффект достигнут у 85% пациентов, остальные требовали продолжения лечения в меньших дозах (2 таб. 2 раза в сутки в течение 3 нед. согласно инструкции по применению).

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Хофитол®. Номер регистрации П N013320/02, дата регистрации 11.12.2007. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aa51273d-3e3e-482a-9778-ce14ed9e7bed.

Третью группу составили 65 пациентов с функциональной патологией: дисфункция желчного пузыря с преобладанием гипотонии – 20 пациентов; дисфункция сфинктера Одди – 30 пациентов; панкреатический тип – 15 пациентов. Клинические маски (колитоподобная, кардиальная, панкреатическая) фиксировались у 19 (29%) пациентов.

Общая эффективность лечения составила 82% (53 пациента), остальные потребовали продолжения лечения в меньших дозах (2 таб. 2 раза в сутки в течение 3 нед.), что увеличило общую эффективность до 90%. Нельзя исключить, что это связано с развитием СИБР, исследование которого входило в программу обследования пациентов с патологией билиарной системы. При установлении СИБР пациенты подлежат санирующей терапии, что не входило в программу настоящего исследования.

Следует отметить хорошую переносимость препарата Хофитол® и отсутствие побочных эффектов у пациентов всех групп исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, страдающие патологией органов гепатобилиарной системы, имеют различные варианты (маски) клинического течения. Это заставляет включать в круг нозологий, подлежащих диагностике, заболевания, симптоматику которых могут имитировать клинические маски гепатобилиарной патологии, диагностика которых должна осуществляться методом дифференциальной диагностики.

Препаратом выбора в лечении заболеваний органов гепатобилиарной системы является Хофитол®, действующий на большинство звеньев патогенеза, о чем свидетельствует общий высокий эффект лечения (90%). Монотерапия заболеваний билиарной системы препаратом Хофитол® может быть отнесена к разряду терапии выбора, которая характеризуется высокой эффективностью при отсутствии издержек лечения.



Поступила / Received 28.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.12.2022
Принята в печать / Accepted 14.12.2022

Список литературы / References

1. Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция: определение, диагностика, лечение. Современный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2015;(17):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-88-95>. Minushkin O.N. Biliary dysfunction: definition, diagnosis and treatment. A modern view of the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(17):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-88-95>.
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
3. Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Прокопьева Т.Н. Дифференциальная диагностика кожного зуда в практике гастроэнтеролога. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2016;(2):66–70. Режим доступа: <https://rkb.med.cap.ru/UserFiles/rkb/sitemap/doc/5b7950e9-ee3-4941-a8d3-b5d427269fac/differencialjnaya-diagnostika-kozhnogo-zuda-v-prakti.pdf>. Tarasova L.V., Trukhan D.I., Prokopyeva T.N. The differential diagnosis of pruritus in gastroenterology practice. *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly*. 2016;(2):66–70. (In Russ.) Available at: <https://rkb.med.cap.ru/UserFiles/rkb/sitemap/doc/5b7950e9-ee3-4941-a8d3-b5d427269fac/differencialjnaya-diagnostika-kozhnogo-zuda-v-prakti.pdf>.
4. Макарова К.С., Сайфутдинов Р.Г. Роль желчных кислот при заболеваниях билиарной системы. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;116(1):27–29. Режим доступа: <https://www.bmjour.ru/jour/issue/view/issue/41/28>. Makarova K.S., Sayfutdinov R.G. The role of bile acids in the diseases of biliary system. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;116(1):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.bmjour.ru/jour/issue/view/issue/41/28>.
5. Успенская Ю., Григорьева Г. Внутрпеченочный холестаз беременных (современное состояние проблемы и собственные наблюдения). *Врач*. 2008;(12):24–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12938846>. Uspenskaya Yu., Grigoryeva G. Intrahepatic cholestasis of pregnant women (current state of the problem and own observations). *Vrach*. 2008;(12):24–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12938846>.
6. Еремина Е.Ю., Шипалкина Е.В. Некоторые аспекты влияния заболеваний органов пищеварения на течение ишемической болезни сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;4(1):122–127. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/2008_01_122_127.pdf. Eremina E.Yu., Shipalkina E.V. Some aspects of the influence of diseases of the digestive system on the course of coronary heart disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2008;4(1):122–127. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/2008_01_122_127.pdf.
7. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Логинов В.А., Зверков И.В. Синдром избыточного бактериального роста при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: распространенность, клиника. *Кремлевская медицина*. 2019;(1):37–44. <https://doi.org/10.26269/tc2y-mh08>. Topchy T.B., Minushkin O.N., Skibina Yu.S., Loginov V.A., Zverkov I.V. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in diseases of the upper gastrointestinal tract: prevalence, clinical manifestations. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;(1):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.26269/tc2y-mh08>.
8. Минушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция. М.; 2006. 27 с. Minushkin O.N. *Biliary-hepatic dysfunction*. Moscow; 2006. 27 p. (In Russ.)
9. Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Лечащий врач*. 2015;(2):40–46. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436160>. Minushkin O.N. Post-cholecystectomy syndrome in therapeutic practice and practice of gastroenterologist. *Lechaschi Vrach*. 2015;(2):40–46. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436160>.
10. Еремина Е.Ю. Билиарная патология и ее клинические «маски». Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2012;(4):63–67. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/120>. Eremina E.Yu. Biliary pathology and its clinical "masks". Part 1. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2012;(4):63–67. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/120>.
11. Минушкин О.Н. Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечника). *Медицинский совет*. 2018;(14):78–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-78-82>. Minushkin O.N. Pharmacological approaches to the treatment of combined functional pathology (biliary and intestinal tract). *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(14):78–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-78-82>.
12. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., Хазанов А.И. (ред.). *Руководство по гастроэнтерологии*. М.: Медицина; 1995. Т. 1. 630 с. Komarov F.I., Grebenev A.L., Khazanov A.I. (eds.). *Guide to gastroenterology*. Moscow: Meditsina; 1995. Vol. 1. 630 p. (In Russ.)
13. Широкова Е.Н., Ешану В.С., Ивашкин В.Т. Хофитол в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004;14(2):74–77. Режим доступа: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=4x1395x5>. Shirokova E.N., Eshanu V.S., Ivashkin V.T. Hofitol in therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology,*

- Coloproctology*. 2004;14(2):74–77. (In Russ.) Available at: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=4x1395x5>.
14. Ishida K., Kojima R., Tsuboi M., Tsuda Y., Ito M. Effects of artichoke leaf extract on acute gastric mucosal injury in rats. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(2):223–229. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.223>.
 15. Rangboo V., Noroozi M., Zavoshy R., Rezadoost S.A., Mohammadpoorasl A. The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Hepatol*. 2016;4030476. <https://doi.org/10.1155/2016/4030476>.

Информация об авторе:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; oleg.minushkin@bk.ru

Information about the author:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; oleg.minushkin@bk.ru

Механизмы влияния ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа

О.А. Павленко^{1✉}, pavlenko.51@mail.ru, Н.Н. Трынченкова¹, И.Н. Ворожцова¹, О.А. Олейник¹, Ю.Г. Самойлова¹, М.И. Харахулах²

¹ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

² Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. И. Черных, д. 96

Резюме

Введение. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) и его осложнения представляют серьезную медико-социальную проблему. Эрозивные изменения слизистой желудка входят в число часто встречающихся при сахарном диабете поражений органов пищеварительной системы и могут приводить к угрожающим жизни желудочно-кишечным кровотечениям и ранней инвалидизации больных.

Цель. Обосновать эффективность курсового лечения ребамипида на основании оценки функционального состояния и антиоксидантной активности надэпителиального слизистого слоя желудка при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 12 больных СД1 с эрозивным гастритом и 11 здоровых лиц, включающее ФГДС с биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка, исключение инфицирования *Helicobacter pylori*, определение биохимического состава структурных гликопротеинов слизи и концентрации деградированных гликопротеинов, оценку антирадикальной активности надэпителиального слизистого слоя желудка.

Результаты и обсуждение. При хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 выявлено значительное преобладание деградированных моносахаров в надэпителиальном слизистом слое желудка (в 6 раз выше, чем у здоровых лиц), снижение концентрации полимеризованных гликопротеинов в слизи желудка (21% против 80%) и значительное повышение антирадикальной активности слизи. Курсовое лечение хронического эрозивного гастрита у больных СД1 препаратом ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. способствует нормализации показателей гликопротеинов нативной слизи, антирадикальной активности слизистой и полной эпителизации эрозий антрального отдела желудка.

Выводы. Применение ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных СД1 способствует снижению деградации полимеризованных гликопротеинов нативной слизи, нормализации антирадикальной активности слизистой и полной эпителизации эрозий антрального отдела желудка.

Ключевые слова: хронический эрозивный гастрит, сахарный диабет 1-го типа, гликопротеины, антирадикальная активность, ребамипид

Для цитирования: Павленко О.А., Трынченкова Н.Н., Ворожцова И.Н., Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Харахулах М.И. Механизмы влияния ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский совет.* 2022;16(23):168–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mechanisms of action of rebamipide in the treatment of chronic erosive gastritis patients with type 1 diabetes mellitus

Olga A. Pavlenko^{1✉}, pavlenko.51@mail.ru, Natalia N. Trynchenkova¹, Irina N. Vorozhova¹, Oksana A. Oleynik¹, Iuliia G. Samoiloova¹, Marina I. Kharakhulakh²

¹ Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

² Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, I. Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes mellitus (DM-1) and its complications pose a serious medical and social problem. Erosive changes in the gastric mucosa are among the most common lesions of the digestive system in diabetes mellitus, and can lead to life-threatening gastrointestinal bleeding and early disability of patients.

Aim. Substantiation of the effectiveness of rebamipide course treatment based on an assessment of the functional state and antioxidant activity of the supraepithelial gastric mucosa in chronic erosive gastritis in patients with DM-1.

Materials and methods. A comprehensive examination of 12 DM-1 patients with erosive gastritis and 11 healthy individuals was carried out, including FGDS with biopsy of the antrum mucosa and stomach body, exclusion of *Helicobacter pylori* infection, determination of the biochemical composition of structural glycoproteins of mucus and the concentration of degraded glycoproteins, evaluation of the antiradical activity of the supraepithelial mucous layer of the stomach.

Results and discussion. In chronic erosive gastritis in patients with DM-1, a significant predominance of degraded monosaccharides in the supraepithelial mucous layer of the stomach was revealed (6 times higher than in healthy individuals), a decrease in the concentration of polymerized glycoproteins in gastric mucus (21% vs. 80%) and a significant increase in the antiradical activity of mucus. Course treatment of chronic erosive gastritis in patients with type 1 diabetes with rebamipid at a dose of 100 mg 3 times a day for 3 weeks contributes to the normalization of the indicators of glycoproteins of native mucus, antiradical activity of the mucosa and complete epithelization of the erosions of the antrum of the stomach.

Conclusions. The use of rebamipid in the treatment of chronic erosive gastritis in patients with type 1 diabetes contributes to reducing the degradation of polymerized glycoproteins of native mucus, normalizing the antiradical activity of the mucosa and complete epithelization of erosions of the antrum of the stomach.

Keywords: chronic erosive gastritis, type 1 diabetes mellitus, glycoproteins, anti-radical activity, rebamipid

For citation: Pavlenko O.A., Trynchenkova N.N., Vorojcova I.N., Oleynik O.A., Samoilova Iu.G., Kharakhulakh M.I. Mechanisms of action of rebamipide in the treatment of chronic erosive gastritis patients with type 1 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):168–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) представляет серьезную медико-социальную проблему во всем мире. По данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн человек. По мировым прогнозам, к 2030 г. СД будут страдать 578 млн человек, к 2045 г. – 700 млн человек. В Российской Федерации на 01.01.2021 г. состояло на диспансерном учете по СД 4 799 552 человека (3,23% населения), из них 92,5% (4 434 876) – СД2, 5,5% (265 400) – СД1 и 2% (99 276) – другие типы СД [1, 2]. СД1 имеет прогрессирующее увеличение числа больных, угрозу ранней инвалидизации и снижение общей продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых осложнений [3]. Среди висцеральных поражений при СД весомое место занимают изменения органов пищеварения – от 30 до 83% [4]. Исследования показали, что пептические язвы, возникающие в течение диабетического состояния, являются более тяжелыми и часто связаны с такими осложнениями, как желудочно-кишечное кровотечение. В экспериментах на животных было показано снижение уровня антиоксидантных ферментов в слизистой оболочке желудка при диабете. При снижении уровня глюкозы в крови значительно увеличилось содержание желудочной слизи и нормализовался антиоксидантный статус у экспериментальных животных с диабетом [5]. Сахарный диабет оказывает определенное влияние на пищеварительную систему, вызывает недостаточную моторику желудка, снижение сократительной способности и замедленное опорожнение желудка, что сопровождается дисфункцией пищеварительной системы [6].

Надэпителиальный (или пристеночный, прилипший – терминология не устоялась) слизистый слой желудка, как и всего пищеварительного тракта, является гетерогенной и полифункциональной структурой. Гетерогенность определяется многокомпонентным составом – полимеризованными гликопротеинами, деградированными гликопротеинами, продуктами десквамации эпителиальных клеток, а также компонентами химуса, поступающими со стороны полости. Полимеризованные гликопротеины –

это высокомолекулярные соединения, состоящие из полипептидной основы с гликозилированными регионами. На этих регионах полипептидов к остаткам серина и треонина присоединены олигосахаридные цепочки. Деградированные гликопротеины представляют собой продукты гидролиза полимеризованных гликопротеинов кислотой, пепсином, а также желчью, спиртом и другими агентами. Деградированные гликопротеины теряют свою полимерную структуру и гелеобразующие свойства. Однако имеют большое значение для обеспечения вязкости слизистого слоя и сравнительно медленной диффузии в нем молекул [7, 8].

Цель исследования – обосновать эффективность курсового лечения ребамипида на основании оценки функционального состояния и антиоксидантной активности надэпителиального слизистого слоя желудка при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки функционального состояния надэпителиального слизистого слоя желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 были исследованы пациенты двух групп. Основная группа состояла из 12 больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 в возрасте $29,4 \pm 2,31$ года. Среди больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 преобладали мужчины – 66,67%. Отмечалось отягощение наследственности в отношении сахарного диабета (СД) у 5 пациентов (41,67%). Для изучения величины нормальных показателей исследовано 11 условно здоровых лиц (контрольная группа), сопоставимых по возрасту и полу, при исследовании которых исключены все изменения, влияющие на состояние внутренних органов.

Классификация и диагностические критерии СД, использованные в нашей работе, предложены Комитетом экспертов ВОЗ 1999 г. [2]. У всех пациентов целевой уровень HbA_{1c} составил менее 6,5%, но менее 6,5% отмечался только у 5 (41,67%) пациентов, HbA_{1c} от 6,5 до 7% – у 6 (50,0%) пациентов, HbA_{1c} от 7 до 8% – у 1 (8,3%) пациента. Индекс массы тела (ИМТ) у больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 составил

$23,53 \pm 1,3 \text{ кг/м}^2$, что достоверно не отличалось от показателей здоровых лиц ($23,48 \pm 0,8 \text{ кг/м}^2$), $p > 0,05$.

Наблюдаемые нами больные с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 имели поздние осложнения диабета: непролиферативная диабетическая ретинопатия выявлена у 33,3% больных, препролиферативная ретинопатия – у 16,67% больных. Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии была выявлена у 33,3% больных. Диабетическая сенсомоторная нейропатия диагностирована у 41,67% больных СД1.

Всем пациентам проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией слизистой оболочки желудка из антрального отдела и тела желудка. При гистологическом описании патологических изменений слизистой оболочки желудка использовались критерии международной классификации хронического гастрита, принятой в г. Сиднее в 1990 г. и модифицированной в 1996 г. В антральном отделе желудка у 66,67% больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 отмечался гастрит с поражением желез без атрофии, а в фундальном отделе желудка – поверхностный гастрит в 33,3% случаев. У $\frac{1}{3}$ больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 выявлялся в антральном отделе желудка умеренный атрофический гастрит, а в теле желудка – гастрит с поражением желез без атрофии у $\frac{2}{3}$ больных. *Helicobacter pylori* определяли по уреазному тесту и микроскопически в мазках, окрашенных по Граму. У всех больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 были выявлены единичные эрозии в антральном отделе желудка в количестве от 2 до 4, размером от 2 до 4 мм, покрытые белым налетом фибрина. *Helicobacter pylori* был отрицательный. Всем пациентам с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 проводилась базис-болюсная инсулинотерапия в индивидуально подобранной дозе. Все пациенты с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 получали курсовое лечение ребамипидом (препарат Ребагит, PRO.MED.CS.Praha a.s.) в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. [9–11].

Для оценки функционального состояния надэпителиального слизистого слоя желудка выявляли состав структурных гликопротеинов слизи и концентрацию деградированных гликопротеинов. Для этого проводили разделение структурных и деградированных компонентов гликопротеинов слизи. После центрифугирования пробы слизи подвергали процедуре очистки и выделения структурных гликопротеинов путем кратковременной гомогенизации в пятикратном избытке физиологического раствора. При этом нековалентно связанные компоненты нативной слизи переходят в раствор, а структурные гликопротеины, благодаря их полимерной природе, остаются в осадке.

Проводили биохимический анализ состава структурных гликопротеинов. Структурные гликопротеины слизи состоят из белковой и углеводной части [12–17]. Белковую часть определяли методом осаждения полипептидов амидо-черным, поскольку метод Лоури не мог быть применен из-за присутствия в пробе гексозаминов. Для определения концентрации моносахаров перед биохимическим анализом проводился ступенчатый кислотный

гидролиз для выделения моносахаров из состава олигосахаридных цепочек: для определения N-ацетилнейраминной кислоты по методу L. Warren [18]. Для определения галактозы, фукозы и гексозаминов ступенчатый гидролиз выполнялся по методу д. Кука [19]. В полученных гидролизатах определяли концентрацию гексозаминов методом G. Blix, галактозы – методом D.V. Handel. W. Kittlak и фукозы – методом Z. Diche, L.B. Shettles [20]. Для характеристики состава структурных гликопротеинов рассчитывали суммарную концентрацию всех моносахаров и ее отношение на миллиграмм белка, что позволяет определить степень гликозирования гликопротеина. Для характеристики строения олигосахаридных цепочек рассчитывали парциальный состав отдельных моносахаров – процентное содержание того или иного моносахара в общей сумме всех моносахаров.

Проводили определение антирадикальной активности надэпителиального слизистого слоя желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1. Исследования проводились на 2-канальном хемилюминиметре Lumat LB 9507 (Berthold Technologies) со спектральной чувствительностью в интервале от 390 до 620 nm. Интенсивность хемилюминесценции определялась в условных единицах (фотонах/мл/с) в течение 5 мин. Антиоксидантную активность определяли с помощью индуцированной люминолом хемилюминесценции методом гашения интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции (CL) в радикалопродуцирующей системе (состав радикалопродуцирующей системы в 1 мл H_2O : 30 мкл 0,01 М раствора люминола в фосфатном буфере pH 8,5, 20 мкл раствора 0,05 М FeSO_4 и 10 мкл раствора 0,1 М H_2O_2) после добавления пробы нативной слизи в количестве 10 мкл [7, 8]. 1 мл радикал-продуцирующей системы вносили в две кюветы Lumat LB 9507, в первую кювету добавляли 10 мкл H_2O , во вторую кювету – 10 мкл нативной слизи. Интенсивность CL определяли в обеих кюветах параллельно в течение 5 мин. Разница между интенсивностью CL радикал-продуцирующей системы (1-я кювета) и радикал-продуцирующей системы при гашении CL путем добавления пробы (2-я кювета) использовалась для построения кривой, характеризующей антирадикальную активность (APA). Светосумма CL APA определялась как площадь под кривой с помощью Microsoft Excel. Результаты CL APA представлены в фотонах/мл/с.

С помощью программного обеспечения Statistica 8.0 проводилась статическая обработка полученных результатов. Использовались методы непараметрической статистики. В виде $M \pm m$ представлены данные исследования, где M – среднеарифметическое значение, m – ошибка среднего. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ состава гликопротеинов надэпителиального слизистого слоя желудка при хроническом эрозивном гастрите у 12 больных с СД1 и у 11 здоровых лиц.

● **Таблица.** Состав гликопротеинов слизи желудка при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 (А, n = 12) и у здоровых лиц (Б, n = 11), М ± m

● **Table.** Composition of gastric mucus glycoproteins in chronic erosive gastritis in patients with type 1 diabetes (A, n = 12) and in healthy individuals (B, n = 11), M ± m

Объект исследования	Гексозамины	Галактоза	Фукоза	N-ацетилнейраминовая кислота	Сумма моносахаров
полимеризованные гликопротеины, мкМ/мг белка					
А	11,1 ± 2,2	11,7 ± 5,8	3,4 ± 1,4	0,2 ± 0,05	26,4 ± 9,3
Б	11,8 ± 1,8	7,1 ± 1,7	11,4 ± 2,7	0,05 ± 0,01	25,6 ± 2,2
	p > 0,05	p > 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,05
деградированные гликопротеины, отмывок слизи, мкМ/мл сока					
А	36,4 ± 4,3	32,1 ± 5,5	28,3 ± 10,6	0,67 ± 0,18	97,5 ± 14,3
Б	6,4 ± 0,9	4,3 ± 0,9	5,3 ± 1,4	0,11 ± 0,02	16,1 ± 2,2
	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01

Примечание. p – уровень статистической значимости различий между средними значениями анализируемых показателей в группе пациентов при хроническом эрозивном гастрите с СД1 и в контрольной группе.

Было выявлено, что нет разницы в сумме моносахаридов гликопротеинов.

При хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 происходят нарушения в процессе биосинтеза гликопротеинов за счет изменения активности гликозилтрансфераз, о чем свидетельствуют снижение относительной концентрации фукозы и увеличение n-ацетилнейраминовой кислоты (табл.). В результате этого секретируются т. н. незрелые гликопротеины, более подверженные деградации, что иллюстрируется тем, что сумма деградированных моносахаров при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 в 6 раз выше, чем у здоровых лиц (табл.). Соответственно, при этом снижается и концентрация полимеризованных гликопротеинов в слизи желудка (у здоровых этот показатель равен 80%, а при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 – 21%).

Антирадикальная активность нативной слизи у здорового человека составила $4\ 362 \cdot 10^6 \pm 534 \cdot 10^6$ фотонов/мл/с, у больных лиц до лечения – $39\ 771 \cdot 10^6 \pm 1\ 364,2 \cdot 10^6$ фотонов/мл/с, после лечения – $7\ 521 \cdot 10^6 \pm 973 \cdot 10^6$ фотонов/мл/с. Следовательно, антирадикальная активность нативной слизи при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 значительно превышает таковую у здоровых лиц, а после лечения ребамипидом этот показатель снижается и приближается к нормальным показателям. Нативная слизь полости желудка состоит из полимеризованных и деградированных гликопротеинов. Полимеризованные гликопротеины могут участвовать в ингибировании радикальных процессов за счет пространственной организации молекул и терминального расположения N-ацетилнейраминовой кислоты. Было установлено, что концентрация N-ацетилнейраминовой кислоты в полимеризованных гликопротеинах при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 в 4 раза превышает таковую у здоровых лиц (табл.). Корреляционная зависимость между антиоксидантной активностью и концентрацией N-ацетилнейраминовой кислоты в полимеризованных гликопротеинах, по-видимому,

определяется терминальным положением этого моносахарида и его реакционной доступностью, в то время как антирадикальная активность деградированных гликопротеинов в отмытках нативной слизи связана с радикалами на выделенных при деградации моносахарах, что было показано и в опытах на животных [7, 8]. Таким образом, механизм цитопротекторного действия ребамипида, по-видимому, осуществляется через влияние как на активность гликозилтрансфераз, т. е. на состояние биосинтеза и секреции гликопротеинов слизи, так и на процессы деградации гликопротеинов, которые проявляются повышением антирадикальной активности слизи желудка. При хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 антирадикальная активность слизи значительно повышена, что совпадает со значительным ростом суммы моносахаров деградированных гликопротеинов (табл.). Применение ребамипида способствует нормализации биосинтеза гликопротеинов, секреции полимеризованных гликопротеинов, что снижает скорость их деградации. Соответственно, антирадикальная активность нативной слизи приближается к показателям у здоровых лиц.

После курсового лечения ребамипидом в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. при проведении контрольной ФГДС отмечалась полная эпителизация эрозий антрального отдела желудка при хроническом эрозивном гастрите у всех больных СД1.

ВЫВОДЫ

Нарушение слизиобразующей функции и повышенная антирадикальная активность надэпителиального слизистого слоя желудка у больных СД1 приводят к эрозивным изменениям слизистой оболочки. Ребамипид оказывает цитопротективное влияние и способствует эпителизации эрозий антрального отдела желудка у больных СД1. 

Поступила / Received 07.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2022
Принята в печать / Accepted 29.11.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Самойлова Ю.Г., Новоселова М.В., Олейник О.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа по данным регистра города Томска и Томской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;(2):49–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-2-49-53>.
- Samoilova Yu.G., Novosyolova M.V., Oleynik O.A. Analysis of epidemiological indicators of type 1 diabetes according to the register of Tomsk and Tomsk region. *Bulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2014;13(2):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-2-49-53>.
- Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагакхова А.В., Егшатын Л.В., Покровская Е.В., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):62–69. <https://doi.org/10.14341/DM10326>.
- Ibragimova L.I., Kolpakova E.A., Dzagakhova A.V., Egshatyan L.V., Pokrovskaya E.V., Derevyanko O.S., Nikonova T.V. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10326>.
- Vador N., Jagtap A.G., Damle A. Vulnerability of Gastric Mucosa in Diabetic Rats, Its Pathogenesis and Amelioration by Cuminum cyminum. *Indian J Pharm Sci*. 2012;74(5):387–396. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.108413>.
- Zheng S., Ma J. A Systematic Review of Gastrointestinal Manifestations in Diabetic Nephropathy. *Explor Res Hypothesis Med*. 2019;4(3):52–61. <https://doi.org/10.14218/ERHM.2019.00014>.
- Кривова Н.А., Заева О.Б., Лаптева Т.А., Светличны В.А. Исследование взаимосвязей между составом гликопротеинов и антиоксидантной активностью пристеночной слизи желудочно-кишечного тракта. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2008;94(11):1316–1324. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12828416>.
- Krivova N.A., Zaeva O.B., Lapteva T.A., Svetlichny V.A. Study of interactions between the glycoprotein composition and the antioxidant activity of parietal mucus of the gastrointestinal tract. *Russian Journal of Physiology*. 2008;94(11):1316–1324. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12828416>.
- Кривова Н.А., Заева О.Б., Павленко О.А. Недооцененная барьерная функция слизистого слоя. *Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. Серия: Бионаука*. 2022;(1):94–113.
- Krivova N.A., Zaeva O.B., Pavlenko O.A. The under-researched barrier function of the mucus layer. *Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University. Bioscience Series*. 2022;(1):94–113. (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоники 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>.
- Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(4):98–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
- Мороз Е.В. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016;10(4):97–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105>.
- Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of nsaid enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2016;10(4):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105>.
- Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта литературный обзор. *Медицинский совет*. 2016;(19):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-88-95>.
- Simanenkova V.I., Lutaenko E.A., Nikogosyan A.A. Clinical and pharmacological characteristics of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(19):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-88-95>.
- Cone R.A. Barrier properties of mucus. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(2):75–85. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.008>.
- Carlson T.L., Lock J.Y., Carrier R.L. Engineering the Mucus Barrier. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018;20:197–220. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-121156>.
- Moniaux N., Escande F., Porchet N., Aubert J.P., Batra S.K. Structural organization and classification of the human mucin genes. *Front Biosci*. 2001;6:D1192–206. <https://doi.org/10.2741/moniaux>.
- Porchet N., Aubert J.P. MUC genes: mucin or not mucin? That is the question. *Med Sci (Paris)*. 2004;20(5):569–574. <https://doi.org/10.1051/medsci/2004205569>.
- Hinks T.S.C., Zhang X.W. MAIT Cell Activation and Functions. *Front Immunol*. 2020;11:1014. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01014>.
- Gupta M.K., Mohan M.L., Naga Prasad S.V.G. Protein-Coupled Receptor Resensitization Paradigms. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;339:63–91. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.03.002>.
- Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem*. 1959;234(8):1971–1975. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13672998>.
- Кук Дж. Методы анализа углеводов мембран. В: Мэдди Э. (ред.). *Биохимическое исследование мембран*. М.: Мир; 1979. С. 254–312.
- Cook G. Techniques for the analysis of membrane carbohydrates. In: Maddy A.H. (ed.). *Biochemical analysis of membranes*. London; New York; 1976. 513 p.
- Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(5):G922–9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.5.G922>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Павленко О.А.

Концепция и дизайн исследования – Павленко О.А.

Написание текста – Трынченкова Н.Н.

Сбор и обработка материала – Павленко О.А.

Обзор литературы – Олейник О.А.

Перевод на английский язык – Олейник О.А.

Анализ материала – Ворожцова И.Н.

Статистическая обработка – Харахулах М.И.

Редактирование – Самойлова Ю.Г.

Утверждение окончательного варианта статьи – Павленко О.А., Ворожцова И.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Pavlenko

Study concept and design – Olga A. Pavlenko

Text development – Natalia N. Trynchenkova

Collection and processing of material – Olga A. Pavlenko

Literature review – Oksana A. Oleynik

Translation into English – Oksana A. Oleynik

Material analysis – Irina N. Vorojcova

Statistical processing – Marina I. Kharakhulakh

Editing – Iuliia G. Samoilova

Approval of the final version of the article – Olga A. Pavlenko, Irina N. Vorojcova

Информация об авторах:

Павленко Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6766-3974>; pavlenko.51@mail.ru

Трынченкова Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, эксперт центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7338-1540>; natalya@yandex.ru

Ворожцова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0424-4825>; abv1953@mail.ru

Олейник Оксана Алексеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, эксперт центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>; oleynikoa@mail.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; samoilova_y@inbox.ru

Харахулах Марина Ивановна, к.м.н., главный внештатный эндокринолог Департамента здравоохранения Томской области, заведующая эндокринологическим отделением клинко-диагностической поликлиники, Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. И. Черных, д. 96; diabetokb2011@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Pavlenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Clinical Pharmacology Course, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6766-3974>; pavlenko.51@mail.ru

Natalia N. Trynchenkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Clinical Pharmacology Course, Expert of Centre for Clinical Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7338-1540>; natalya@yandex.ru

Irina N. Vorjtcova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Clinical Pharmacology Course, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0424-4825>; abv1953@mail.ru

Oksana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Clinical Pharmacology Course, Expert of Centre for Clinical Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>; oleynikoa@mail.ru

Iuliia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with Endocrinology Course, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; samoilova_y@inbox.ru

Marina I. Kharakhulakh, Cand. Sci. (Med.), Chief External Endocrinologist of the Department of Health for Tomsk Region, Head of Endocrinology Department, Clinical Diagnostic Polyclinic, Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, I. Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; diabetokb2011@mail.ru

Микробиота кишечника – один из ключевых регуляторов метаболических заболеваний

Л.Н. Костюченко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3084-7563>, l.kostyuchenko@mknc.ru

Т.А. Васина², <https://orcid.org/0000-0001-8912-4111>, aa221947@yandex.ru

А.Э. Лычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>, a.lychkova@mknc.ru

¹ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Резюме

Введение. Наличие у пациента ожирения или, наоборот, недостаточности питания сопровождается различными метаболическими нарушениями и находится в центре внимания современной медицинской науки и организаторов здравоохранения.

Цель. Раскрыть механизм действия (воздействие на моторику посредством кишечной микробиоты) препарата мебеверин в структуре сопутствующей метаболической терапии у пациентов с различной массой тела (различной нутриционной недостаточностью).

Материалы и методы. Обследованы 38 чел. с различной массой тела (от 38 до 135 кг). Предложен индекс нутриционной недостаточности (ИНН), который рассчитывался нами на основе параметров алиментарно-волеического диагноза (АВД) и выражался в баллах: до 29 баллов – легкая степень нутриционной недостаточности (риск операции минимальный, операция возможна после кратковременной инфузионной подготовки); 29–30 – средняя степень (риск относительно высокий, операция возможная только после хотя бы минимальной предварительной инфузионно-алиментарной коррекции); 31–33 – тяжелая степень нутриционной недостаточности (риск операции высокий, выполнять операцию можно лишь экстренную после минимальной подготовки либо плановую после длительной подготовки пациента к операции до повышения нутриционного статуса на 1–2 уровня; 34–42 – крайне тяжелая (только экстренные операции либо паллиатив после предварительной подготовки, поднятие по возможности нутриционного статуса на 1–2 уровня). Реабилитационный потенциал определяли по общепринятым формулам, микробиоту – по уровню выделяемых ею метаболитов. Электрическую активность и по ней характер моторики выясняли с помощью мингографа.

Результаты и обсуждение. При обследовании выявили, что при различной нутриционной недостаточности микробиота разнится. При 29–30 баллах возникает нутриционная недостаточность и высокий реабилитационный риск. Реабилитационный потенциал имеет 4 уровня оценки. Высокий реабилитационный потенциал предполагает возможность достижения полного восстановления здоровья.

Выводы. Микробиота кишечника – ключевой регулятор метаболических заболеваний. При приеме мебеверина целесообразно применять детоксикационную коррекцию, так как он метаболизируется в печени. Не вызывает сомнения важность дальнейшего исследования состояния микробиоты в современном мире при различном ИНН.

Ключевые слова: микробиота кишечника, мебеверин, нутриционная недостаточность, моторика кишечника, реабилитационный потенциал

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Васина Т.А., Лычкова А.Э. Микробиота кишечника – один из ключевых регуляторов метаболических заболеваний. *Медицинский совет.* 2022;16(23):174–179. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-174-179>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gut microbiota as one of the key regulators of metabolic diseases

Lyudmila N. Kostyuchenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3084-7563>, l.kostyuchenko@mknc.ru

Tatyana A. Vasina², <https://orcid.org/0000-0001-8912-4111>, aa221947@yandex.ru

Alla E. Lychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>, a.lychkova@mknc.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Resume

Introduction. The presence of obesity in a patient or, conversely, malnutrition is accompanied by various metabolic disorders and is the focus of modern medical science and healthcare organizers.

Objective. To reveal the mechanism of action (impact on motility through the intestinal microbiota) of the drug mebeverine in the structure of concomitant therapy for IBS.

Material and methods. The index of nutritional insufficiency was proposed and calculated by us on the basis of the parameters of the alimentary-volemic diagnosis, expressed in points; up to 29 points – a mild degree of nutritional deficiency (the risk of sur-

gery is minimal, the operation is possible after a short-term infusion preparation); 29–30 points – medium degree (the risk is relatively high, the operation is possible only after at least minimal preliminary infusion-alimentation correction); 31–33 – severe degree of nutritional insufficiency (the risk of surgery is high, surgery can only be performed in an emergency after minimal preparation or planned after a long preparation of the patient for surgery until the nutritional status is increased by 1–2 levels); 34–42 – extremely severe (only emergency surgery or palliative after preliminary preparation, raising, if possible, the nutritional status by 1–2 levels). Rehabilitation potential was determined according to generally accepted formulas. Microbiota was also determined by the traditional method. Electrical activity and the nature of motility were determined by it using a mingograph.

Results and discussion. During the examination, it was revealed that the microbiota differs with different HN. At 29–30 points, HN and high RR occur.

Rehabilitation potential (RP) has 4 levels of assessment: High rehabilitation potential implies the possibility of achieving a full recovery of health

Conclusion. Gut microbiota is a key regulator of metabolic disease. When taking mebeverine, it is advisable. Apparently, to apply a detoxification correction, because it is metabolized in the liver. There is no doubt that it is expedient to further study the state of the microbiota in the modern world with various TIN.

Keywords: intestinal microbiota, mebeverine, nutritional deficiencies, intestinal motility, rehabilitation potential

For citation: Kostyuchenko L.N., Vasina T.A., Lychkova A.E. Gut microbiota as one of the key regulators of metabolic diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):174–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-174-179>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наличие ожирения или, наоборот, недостаточности питания сопровождается различными метаболическими нарушениями [1–6] и находится в центре внимания современной медицинской науки и организаторов здравоохранения [7–10]. Особенно актуален для клиницистов поиск новых показателей для прогнозирования развития метаболических сдвигов у пациентов с избыточной массой тела. В целом лечению функциональных и метаболических заболеваний кишечника посвящено значительное число исследований, сопровождающихся сопутствующей терапией, как в России, так и за рубежом [11–18]. В решении данной проблемы в значительной степени помогает сопутствующая терапия нутриционных сдвигов [15–21]. Один из препаратов сопутствующей коррекции – отечественный мебеверин (Спарекс®).

Цель настоящей работы – раскрыть еще один механизм действия (воздействие на моторику посредством кишечной микробиоты) препарата мебеверин в структуре сопутствующей терапии синдрома раздраженного кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 38 чел. с различной массой тела (от 38 до 135 кг). Предложен индекс нутриционной недостаточности (ИНН) [22], который рассчитывался нами на основе параметров алиментационно-волемического диагноза и выражался в баллах:

- до 29 баллов – легкая степень нутриционной недостаточности (НН): риск операции минимальный, операция возможна после кратковременной инфузионной подготовки;
- 29–30 – средняя степень: риск относительно высокий, операция возможная только после хотя бы минимальной предварительной инфузионно-алиментационной коррекции;
- 31–33 – тяжелая степень НН: риск операции высокий, выполнять операцию можно лишь экстренную после минимальной подготовки либо плановую после длительной

подготовки пациента к операции до повышения нутриционного статуса на 1–2 уровня;

- 34–42 – крайне тяжелая: только экстренные операции либо паллиатив после предварительной подготовки, поднимая по возможности нутриционный статус на 1–2 уровня.

Повышенную массу тела оценивали с помощью индекса массы тела. Реабилитационный потенциал (РП) определяли по общепринятым формулам. Микробиоту определяли также традиционным методом [23]. Электрическую активность и по ней характер моторики выясняли с помощью мингографа [21, 22, 24]. РП – комплекс биологических, психофизиологических характеристик человека, а также социально-средовых факторов, позволяющих в той или иной степени реализовать его потенциальные способности с их оценкой: РП высокий, удовлетворительный, низкий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) для оценки нутритивного статуса пациентов рекомендует использовать систему «Оценка нутриционного риска» (Nutritional Risk Screening – NRS). Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) рекомендует использовать опросник «Глобальная субъективная оценка пациентов» (Patient Generated Subjective Global Assessment – PGSGA, чаще просто SGA). Однако обе системы обладают рядом недоговоренностей.

У обследуемых пациентов определяли ИНН, РП и связанный с ним реабилитационный риск (РР). При обследовании выявили, что при различной НН микробиота разнится. При 29–30 баллах возникают НН и высокий РР.

У пациентов с избыточной массой тела НН выражается в диспропорциях как в параметрах состава тела, так и в соотношениях метаболитов микробиоты кишечника. Это может быть связано с особенностями проживания в современном мире (наличие искусственных радиационных поясов вокруг Земли, особенностей алиментации и пр.). Асимметричные ответы ведут к тому, что эффективность защитных механизмов не снижается. Однако все это

требует дальнейшего более глубокого изучения в связи с возможностями РП.

РП имеет 4 уровня оценки:

- высокий предполагает возможность достижения полного восстановления здоровья, всех обычных для инвалида видов деятельности, в том числе способности к трудовой деятельности, и социального положения (полная реабилитация);
- средний отмечается при неполном выздоровлении с остаточными проявлениями в виде выраженного нарушения функций. Выполнение основных видов деятельности возможно в ограниченном объеме или с помощью технических либо иных средств реабилитации, отмечается частичное восстановление трудоспособности при сохранении частичного снижения уровня и качества жизни, потребности в социальной помощи и защите (частичная реабилитация – переход из I и II группы инвалидности в III группу);
- низкий отмечается при медленно прогрессирующем течении заболевания, выраженном нарушении функций, значительных ограничениях жизнедеятельности, включая способность к трудовой деятельности, потребности в постоянной социальной помощи и защите (переход из I группы инвалидности во II группу);
- отсутствие РП наблюдается при прогрессирующем течении заболевания, резко выраженном нарушении функций органов и систем, невозможности компенсации ограничений жизнедеятельности, наличии стойкой частичной или полной утраты трудоспособности, необходимости в постоянном постороннем уходе или надзоре, потребности в постоянной социальной помощи и защите (реабилитация невозможна – стабильная инвалидность или ее утяжеление).

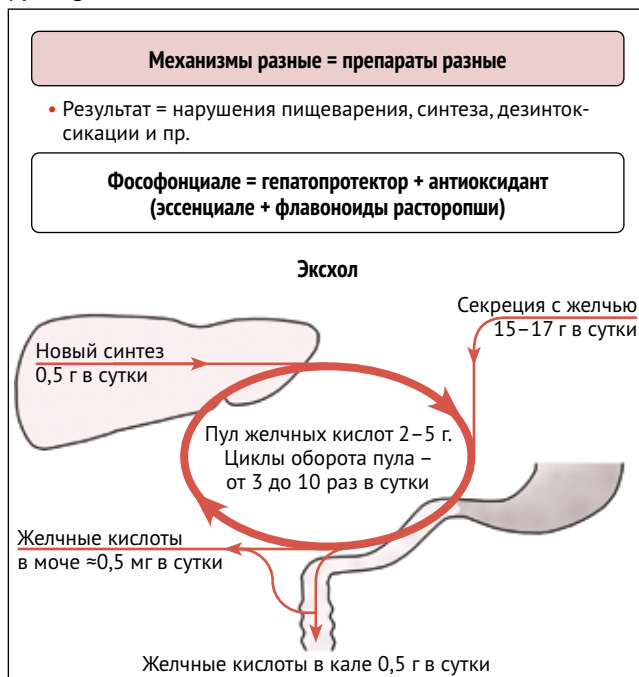
Всем пациентам назначалась корректирующая терапия. Сопутствующая терапия была направлена на нутритивную коррекцию, коррекцию нутритивного статуса и двигательной функции кишечника. При этом двигательную функцию желудочно-кишечного тракта удавалось регулировать (до 29 баллов ИНН) с помощью сопутствующей терапии, в частности, мебеверин (рис. 1).

Известно, что при приеме внутрь мебеверин подвергается пресистемному гидролизу и не обнаруживается в плазме. Метаболизируется в печени до вератровой кислоты и мебеверинового спирта. Выводится главным образом почками в виде метаболитов, в небольших количествах – желчью (рис. 2). Капсулы мебеверина имеют свойство продолжительного высвобождения, что весьма целесообразно. Важно, что даже после многократного приема не наблюдается значительной кумуляции.

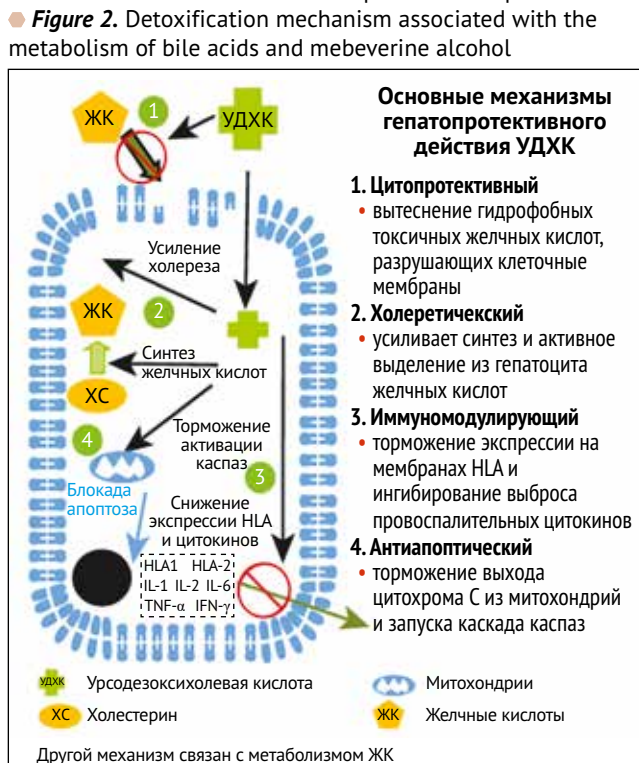
Мебеверин представляет собой капсулы или двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета. Допустима незначительная шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

При сравнении данных спектра микробиоты у пациентов с различным ИНН выявлено следующее. В связи с тем, что данный препарат метаболизируется печенью, целесообразно, по-видимому, параллельно обеспечивать детоксикацию. Механизмы детокс-препаратов различны. Так, при нарушениях пищеварения, синтеза можно ориентироваться на Фосфонциале, Эксхол и др. (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Механизм действия некоторых детокс-препаратов
● **Figure 1.** Mechanism of action of some detoxification therapy drugs



● **Рисунок 2.** Механизм детоксикации, связанный с метаболизмом желчных кислот и мебеверинового спирта
● **Figure 2.** Detoxification mechanism associated with the metabolism of bile acids and mebeverine alcohol



Эффективность такого лечебного подхода приведена на рис. 3 [25].

Таким образом, при коррекции нутриционных сдвигов необходимо проводить комплексное лечение. При этом важно учитывать механизм действия микробиоты и использовать препараты, направленные на регуляцию моторики через ее посредничество. В частности, для этого

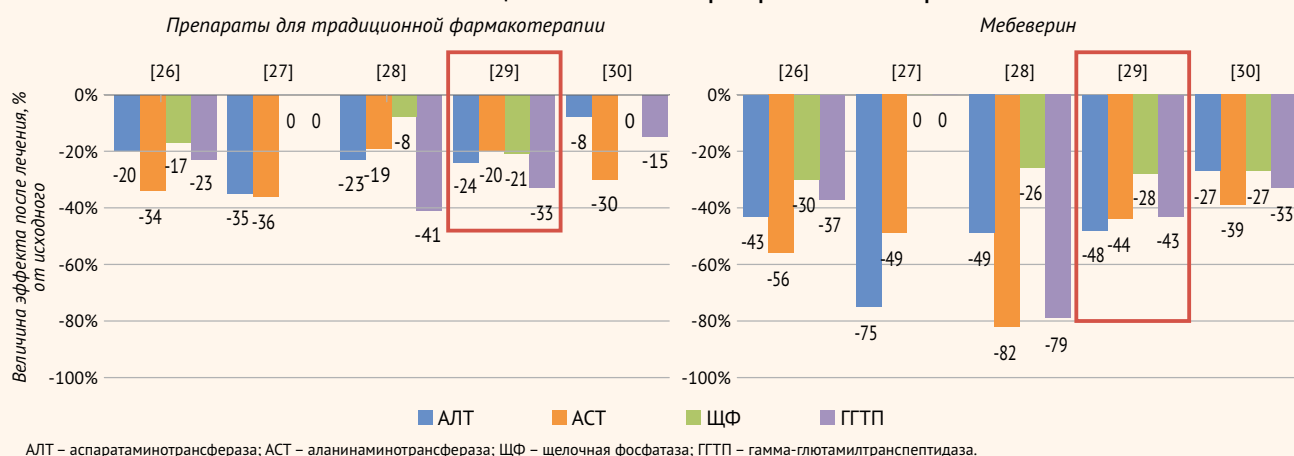
- **Рисунок 3.** Эффективность мебеверина в структуре комплексной (с ремаксолом) коррекции метаболизма [25]
 ● **Figure 3.** Effectiveness of mebeverine in the complex (+ remaxol) metabolic correction pattern [25]

Эффективность препарата мебеверин (результаты метаанализа)

Типы поражений печени, описанные в публикациях, включенных в систематический обзор для вычисления обобщенных показателей

Источник	Наименование верифицированной патологии печени в публикациях	Число пациентов в РКИ	Курсовая доза, мл	Длительность применения, сут
[26]	Алкогольная патология печени на фоне острого отравления этанолом и зависимости от алкоголя	130	5600	7
[27]	Лекарственное поражение печени при базисной фармакотерапии туберкулеза органов дыхания	146	4000	10
[28]	Хронический гепатит С	100	4000	8
[29]	Хронический гепатит В и С	494	5200	13
[30]	Неалкогольный стеатогепатит на фоне метаболического синдрома	65	4400	11

Изменение показателей цитолиза и холестаза при поражениях печени разного генеза



целесообразно применять мебеверин (рис. 3) в стандартных дозировках в структуре нутриционного воздействия [25–30]. Полученные данные свидетельствуют о возрастающем интересе ученых к более детальному изучению влияния микробиоты на разные патологические состояния человека. Дальнейшее изучение позволит диагностировать различные заболевания человека, их связь с микробиотой, а также разработать новые эффективные методы терапии различных заболеваний с нарушением массы тела.

ВЫВОДЫ

- Микробиота кишечника – ключевой регулятор метаболических заболеваний.
- При приеме мебеверина (Спарекс®) целесообразно применять детоксикационную коррекцию, так как он метаболизируется в печени.

■ Не вызывает сомнения целесообразность дальнейшего исследования состояния микробиоты в современном мире при различном ИНН.

■ Терапевтическая эффективность коррекции дисфункций желудочно-кишечного тракта зависит от точности диагностики патологии, применения селективных препаратов и последующих лечебных мер. Полученные данные свидетельствуют о возрастающем интересе ученых к более детальному изучению влияния микробиоты на разные патологические состояния человека, что позволит более тонко и эффективно диагностировать различные обменные заболевания человека, их связь с микробиотой, а также разработать новые эффективные методы терапии для восстановления зубиоза, ликвидации вторичного иммунодефицита, сопровождающего избыточную массу тела.

Поступила / Received 25.11.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 12.12.2022
 Принята в печать / Accepted 13.12.2022

Список литературы / References

1. Кошимбетова Г.К., Кутлимуратова З.Р. Синдром раздраженного кишечника как аспект функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Medicus*. 2019;(2):35–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39385763>. Koshimbetova G.K., Kutlimuratova Z.R. Irritable bowel syndrome as an aspect of functional diseases of the gastrointestinal tract. *Medicus*. 2019;(2):35–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39385763>.
2. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96779>. Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium*

- Medicum*. 2019;21(8):29–34. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96779>.
3. Степанов Ю.М., Федорова Н.С., Зигало Э.В. Эффективность рифаксимина в коррекции синдрома избыточного бактериального роста при хронических воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника. *Гастроэнтерология*. 2019;53(4):246–251. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-rifaksimina-v-korrekcii-sindroma-izbytochnogo-bakterialnogo-rosta-pri-hronicheskikh-vospalitelnykh-i-funktsionalnykh>. Stepanov Yu.M., Fedorova N.S., Zigalo E.V. The effectiveness of rifaximin in the correction of bacterial overgrowth syndrome in chronic inflammatory and functional bowel diseases. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2019;53(4):246–251. (In Ukr.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-rifaksimina-v-korrekcii-sindroma-izbytochnogo-bakterialnogo-rosta-pri-hronicheskikh-vospalitelnykh-i-funktsionalnykh>.
 4. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(5):87–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-87-95>. Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(5):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-87-95>.
 5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Буланова М.И., Гордиенко Е.С., Топчий Т.Б., Бейлина Н.И. Опыт применения метапробиотиков в лечении некоторых функциональных заболеваний кишечника. *Медицинский совет*. 2020;(15):105–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-105-111>. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Bulanova M.I., Gordienko E.S., Topchiy T.B., Beylina N.I. Experience of using metaprebiotics in the treatment of certain functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(15):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-105-111>.
 6. Погодина А.А., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):132–141. <https://doi.org/10.14341/omet12706>. Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Rychkova L.V. Obesity and functional bowel disorders: are they linked? *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):132–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12706>.
 7. Кондрашова Е.А., Парфёнов А.И. Активность дисахаридаз в норме и у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. *Доктор.Ру*. 2021;20(4):55–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-4-55-60>. Kondrashova E.A., Parfenov A.I. Normal Disaccharidase Activity and Disaccharidase Activity in Patients with Functional Enteropathies. *Doctor.Ru*. 2021;20(4):55–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-4-55-60>.
 8. Ивашкин К.В., Грешишников В.Р., Решетова М.С., Ивашкин В.Т. Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(1):54–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-54-63>. Ivashkin K.V., Grechishnikov V.R., Reshetova M.S., Ivashkin V.T. Irritable Bowel and Bacterial Overgrowth Syndromes: a Bacterial Link Hypothesis of Functional Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(1):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-54-63>.
 9. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Ардатовская М.Д., Буланова М.И., Бейлина Н.И., Колодкин А.М. и др. Клинико-метаболические эффекты терапии метапробиотиками некоторых функциональных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(10):100–108. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-100-108>. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Ardatskaya M.D., Bulanova M.I., Beylina N.I., Kolodkin A.M. et al. Clinical and metabolic effects of metaprebiotic therapy for some functional bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(10):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-100-108>.
 10. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А., Шиндина Т.С., Буланова М.И., Легкова К.С. Применение комбинированного растительного препарата при некоторых функциональных заболеваниях кишечника – реализация концепции мультитаргетной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):82–88. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-82-88>. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Frolova A.A., Shindina T.S., Bulanova M.I., Legkova K.S. The use of a combined herbal remedy for some functional bowel diseases is the implementation of the concept of multitarget therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-82-88>.
 11. Чуркова М.Л., Костюкевич С.В. Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(5):128–132. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/624>. Churkova M.L., Kostyukevich S.V. The epithelium mucosal of colon in normal and in functional and inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):128–132. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/624>.
 12. Парфенов А.И., Дбар С.Р., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Быкова С.В., Белостоцкий Н.И. Дисахаридная недостаточность под маской функционального заболевания кишечника. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(1):57. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20187155-110>. Parfenov A.I., Dbar S.R., Akhmadullina O.V., Sabelnikova E.A., Krums L.M., Bykova S.V., Belostotsky N.I. Disaccharidase deficiency disguised as functional bowel disease. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(1):57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro20187155-110>.
 13. Маев И.В., Казюлин А.Н., Андреев Д.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):59–64. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890259-64>. Maev I.V., Kazulin A.N., Andreev D.N. The cardiovascular system in patients with functional and inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(2):59–64. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890259-64>.
 14. Успенский Ю.П., Гнутов А.А., Фоминых Ю.А., Мирзоев О.С. Современная парадигма функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: фокус внимания на функциональную диспепсию, дисфункцию сфинктера Одди и синдром раздраженного кишечника. *Медицинский алфавит*. 2019;3(20):24–29. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20\(395\)-24-29](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-24-29). Uspenskiy Yu.P., Gnutov A.A., Fominykh Yu.A., Mirzoev O.S. Modern paradigm of functional diseases of gastrointestinal tract: focus on functional dyspepsia, sphincter of Oddi dysfunction and irritable bowel syndrome. *Medical Alphabet*. 2019;3(20):24–29. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20\(395\)-24-29](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-20(395)-24-29).
 15. Ивашкин К.В., Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Корнеева В.Р., Широкова Е.Н. Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-42-48>. Ivashkin K.V., Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Korneeva V.R., Shirokova E.N. Probiotics in the Complex Treatment of Various Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-42-48>.
 16. Успенский Ю.П., Мирзоев О.С. Клинико-психологическая характеристика больных с сочетанием функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: результаты собственного исследования. *Университетский терапевтический вестник*. 2022;4(1):22–31. <https://doi.org/10.56871/2945.2022.92.72.003>. Uspenskiy Yu.P., Mirzoev O.S. Clinical and psychological characteristics of patients with combination of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: results of our own study. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(1):22–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/2945.2022.92.72.003>.
 17. Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Нарушение функции кишечника у пациентов с метаболическим синдромом. *Лечащий врач*. 2022;(7-8):62–70. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.010>. Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Impaired bowel function in patients with metabolic syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;(7-8):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.010>.
 18. Успенский Ю.П., Мирзоев О.С., Фоминых Ю.А., Иванов С.В. Современный взгляд на проблему сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения. *Медицинский алфавит*. 2018;1(7):42–47. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/559>. Uspenskiy Yu.P., Mirzoev O.S., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V. Modern view on problem of combined functional diseases of gastrointestinal tract. *Medical Alphabet*. 2018;1(7):42–47. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/559>.
 19. Киреева Т.И. Особенности вегетативного тонуса больных с синдромом раздраженного кишечника. *Современные научные исследования и разработки*. 2018;(10):415–417. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36482604>. Kireeva T.I. Features of the autonomic tone of patients with irritable bowel syndrome. *Modern Scientific Research and Development*. 2018;(10):415–417. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36482604>.
 20. Клименко Е.С., Белькова Н.Л., Погодина А.В., Рычкова Л.В., Даренская М.А. Коморбидность функциональных расстройств кишечника и ожирения с точки зрения микробиом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;(5-2):56–66. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.6>. Klimenko E.S., Belkova N.L., Pogodina A.V., Rychkova L.V., Darenkaya M.A. Comorbidity of functional bowel disorders and obesity in terms of microbiome. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;(5-2):56–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.6>.
 21. Якупова А.А., Абдулхакоев С.Р., Залаялов Р.К., Сафин А.Г., Абдулхакоев Р.А. Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(1):20–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30>. Yakupova A.A., Abdulkhakov S.R., Zalyalov R.K., Safin A.G., Abdulkhakov R.A. Intestinal Permeability Assays: a Review. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(1):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30>.

22. Костюченко Л.Н. (ред.). *Нутрициология в гастроэнтерологии*. М.: МК; 2013. 431 с.
Kostyuchenko L.N. (ed.). *Nutrition in gastroenterology*. Moscow: MK; 2013. 431 p. (In Russ.)
23. Сидоренко О.О., Жукова Е.Е., Иванов А.А., Костюченко Л.Л. *Ситология и лактоотерапия*. М.: ИНФРА-М; 2022. 218 с. <https://doi.org/10.12737/1852468>.
Sidorenko O.O., Zhukova E.E., Ivanov A.A., Kostyuchenko L.L. *Sitology and lactotherapy*. Moscow: INFRA-M; 2022. 218 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/1852468>.
24. Лычкова А.Э., Ручкина И.Н., Полева Н.И., Пузиков А.М. Моторная функция кишечника при синдроме раздраженной кишки с запорами. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(2):75–78. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-75-78>.
Lychkova A.E., Ruchkina I.N., Poleva N.I., Puzikov A.M. Motor function of the intestine in irritable bowel syndrome with constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(2):75–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-75-78>.
25. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. *Терапевтический архив*. 2013;(1):56–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-effektivnost-suktsinatoderzhasshego-infuzionnogo-preparata-pri-farmakoterapii-porazheniy-pecheni-raznogo-geneza?ysclid=lc67qyk423551273750>.
Mazina N.K., Mazin P.V., Sukhanov D.S. The clinical efficacy of a succinate-containing infusion drug during pharmacotherapy for hepatic lesions of varying genesis: results of meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;(1):56–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-effektivnost-suktsinatoderzhasshego-infuzionnogo-preparata-pri-farmakoterapii-porazheniy-pecheni-raznogo-geneza?ysclid=lc67qyk423551273750>.
26. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(1):45–48. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17911807>.
Shilov V.V., Shikalova I.A., Vasil'ev S.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V. Characteristics of the pharmacological treatment of toxic liver damage in patients with an alcohol abused syndrome and an acute severe ethanol poison. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(1):45–48. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17911807>.
27. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами. *Российский медицинский журнал*. 2012;(6):22–25. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13361786>.
Sukhanov D.S., Ivanov A.K., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Treatment of antituberculosis drug-induced hepatotoxic complications with succinate-containing drugs. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2012;(6):22–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13361786>.
28. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2009;(2):1–8.
Sologub T.V., Goryacheva L.G. Hepatoprotective activity of Remaxol in chronic liver injuries (proceedings of a multicenter, randomized, placebo-controlled study). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2009;(2):1–8. (In Russ.)
29. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., Романцов М.Г., Антонова Т.В., Яковлев А.А. и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени. *Клиническая медицина*. 2010;(1):62–66. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=217319>.
Sologub T.V., Goryacheva L.G., Sukhanov D.S., Romantsov M.G., Antonova T.V., Yakovlev A.A. et al. Hepatoprotective activity of Remaxol in chronic liver injuries. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2010;(1):62–66. (In Russ.) Available at: <http://elbib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=217319>.
30. Стельмах В.В., Козлов В.К., Радченко В.Г., Некрасова А.С. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений. *Клиническая медицина*. 2012;(6):61–65. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskaya-terapiya-metabolicheskogo-sindroma-na-stadii-organnyh-porazheniy/viewer>.
Stelmakh V.V., Kozlov V.K., Radchenko V.G., Nekrasova A.S. Pathogenetic therapy of metabolic syndrome at the stage of visceral lesions. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;(6):61–65. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskaya-terapiya-metabolicheskogo-sindroma-na-stadii-organnyh-porazheniy/viewer>.

Информация об авторах:

Костюченко Людмила Николаевна, академик РАЕ, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией нутрициологии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; l.kostyuchenko@mknc.ru

Васина Татьяна Афанасьевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3; aa221947@yandex.ru

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., заведующая отделом по патентной и изобретательской работе, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>; a.lychkova@mknc.ru

Information about the authors:

Lyudmila N. Kostyuchenko, Acad. RAE, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Nutrition, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; l.kostyuchenko@mknc.ru

Tatyana A. Vasina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; aa221947@yandex.ru

Alla E. Lychkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Patent and Inventive Work Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; a.lychkova@mknc.ru

Эффективность фиксированной комбинации омепразола и домперидона для лечения пациентов с функциональной диспепсией: результаты исследования TANDEM

Е.А. Лялюкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>, lyalykova@rambler.ru

Н.В. Павлова², <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

¹ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Функциональная диспепсия (ФД) является многофакторным заболеванием, и сочетание лекарственных препаратов с различным механизмом действия позволяет оптимально воздействовать на различные звенья патогенеза.

Цель. Оценить эффективность и переносимость применения фиксированной комбинации ингибитора протонной помпы и прокинетики (омепразол + домперидон модифицированного высвобождения) в лечении ФД у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-негативным гастритом после курсового лечения в течение 4 нед.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 50 пациентов с ФД (30 мужчин, 20 женщин, средний возраст – 29,06 года). Оценка эффективности проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы и шкалы Ликерта, оценка переносимости – с использованием шкалы Ликерта и ЭКГ.

Результаты. Исследование закончили 47 пациентов. Через 4 нед. от момента начала терапии положительная динамика в виде полного купирования симптомов отмечена у всех 47 пациентов, не выявлено клинически значимых изменений интервала QT.

Выводы. Оценка эффективности применения фиксированной комбинации ингибитора протонной помпы и прокинетики (омепразол + домперидон модифицированного высвобождения) в лечении функциональной диспепсии у пациентов с хроническим *Нр*-негативным гастритом продемонстрировала 100%-ную эффективность препарата в купировании симптомов через 4 нед. от момента начала терапии. Через 72 ч от начала применения препарата эффект в виде полного купирования симптомов зарегистрирован у 87,25 % больных. На 14-й день симптомы полностью купированы у 95,74% больных. Оценка переносимости продемонстрировала хороший профиль безопасности, в частности отсутствие клинически значимых изменений интервала QTс.

Ключевые слова: эффективность, переносимость, фиксированная комбинация омепразола и домперидона, функциональная диспепсия

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Для цитирования: Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Эффективность фиксированной комбинации омепразола и домперидона для лечения пациентов с функциональной диспепсией: результаты исследования TANDEM. *Медицинский совет.* 2022;16(23):181–190. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-181-190>.

Конфликт интересов: Павлова Н.В. – сотрудник медицинского отдела ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Efficacy of omeprazole and domperidone fixed combination in the treatment of patients with functional dyspepsia: results from TANDEM study

Elena A. Lyalyukova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>, lyalykova@rambler.ru

Nadezhda V. Pavlova², <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

² Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

Abstract

Introduction. Functional dyspepsia (FD) is a multifactorial disease, and the combination of drugs with different mechanisms of action makes it possible to optimally influence various parts of the pathogenesis.

Aim. Prospective observational study TANDEM evaluated the efficacy and tolerability of omeprazole and domperidone fixed combination therapy in the treatment of functional dyspepsia in patients with chronic *Helicobacter pylori* negative gastritis after 4 weeks course of treatment.

Materials and methods. In accordance with the purpose of the study, a study cohort was formed of 50 patients with symptoms of functional dyspepsia (30 men, 20 women). The mean age was 29.06 (25.88–32.25). Efficacy and tolerability were assessed using the Visual Analog Scale and the Likert scale.

Results. The study was completed by 47 patients. After 4 weeks of treatment, positive dynamics in the form of complete relief of symptoms was noted in all 47 patients; no clinically significant changes in the QT interval were detected.

Conclusion. Evaluation of the efficacy of fixed combination omeprazole and domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with chronic *Hp*-negative gastritis demonstrated 100% efficacy of the drug in relieving symptoms 4 weeks after the start of therapy. After 72 hours from the start of the treatment, the effect in the form of complete relief of symptoms was registered in 87.25% of patients. On the 14th day the symptoms were completely relieved in 95.74% of patients. Assessment of tolerability demonstrated a good safety profile of the drug, in particular, the absence of clinically significant changes in the QTc interval.

Keywords: efficacy, tolerability, fixed combination omeprazole and domperidone, functional dyspepsia

Acknowledgment: the research was carried out with the financial support of the company Dr. Reddy's Laboratories.

For citation: Lyalyukova E.A., Pavlova N.V. Efficacy of omeprazole and domperidone fixed combination in the treatment of patients with functional dyspepsia: results from TANDEM study. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):181–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-181-190>.

Conflict of interest: Pavlova N.V. – employee of the medical department of Dr. Reddy's Laboratories.

ВВЕДЕНИЕ

Симптомы диспепсии относят к наиболее часто встречающимся проявлениям гастроэнтерологических заболеваний [1]. В условиях первичной медико-санитарной помощи больные с диспепсией составляют около 2–7% обращений [2]. Среди гастроэнтерологических больных около 50% пациентов имеют диспепсические жалобы [3–5].

У пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом эрадикация инфекции является терапией I линии [2].

У больных с функциональной диспепсией (ФД) и отрицательным результатом исследования на *Hp*-ингибиторы протонной помпы (ИПП) и прокинетики являются препаратами выбора [2]. Нередко пациенты с ФД нуждаются в проведении комбинированной терапии (ИПП + прокинетики), т. к. по механизмам развития ФД является многофакторным заболеванием, и сочетание лекарственных препаратов с различным механизмом действия позволяет оптимально воздействовать на различные звенья патогенеза. Об этом свидетельствует многолетний опыт применения фиксированных комбинаций в кардиологии, где назначение фиксированных комбинаций препаратов, принадлежащих разным классам, демонстрирует более выраженный эффект, чем применение тех же препаратов отдельно [5].

Получение дополнительных сведений об эффективности и переносимости применения фиксированной комбинации ИПП и прокинетики позволит клиницисту решить ряд вопросов с выбором рациональной фармакотерапии при курации больных.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость применения фиксированной комбинации ингибитора протонной помпы и прокинетики (препарат Оmez® ДСР) в лечении функциональной диспепсии у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-негативным гастритом после курсового лечения в течение 4 нед.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2022 г. нами выполнено проспективное обсервационное исследование TANDEM по оценке эффективности и переносимости Оmez ДСР у пациентов с ФД (evaluation

of the efficacy and portability of Omez DSR in the treatment of functional dyspepsia in patients with chronic *Hp*-negative gastritis или сокращенно TANDEM).

В соответствии с критериями включения и исключения была сформирована исследовательская когорта из 50 пациентов с симптомами функциональной диспепсии, соответствующими критериям IV Римского консенсуса 2016 г. [6], среди них 30 мужчин и 20 женщин. Средний возраст составил 29,06 (25,88–32,25) года. Клинический осмотр и обследование пациентов проводилось в Западно-Сибирском медицинском центре Федерального медико-биологического агентства (г. Омск), являющегося клинической базой кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Критериями включения пациентов в исследование были: пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 65 лет включительно; установленные диагнозы «хронический гастрит» и «функциональная диспепсия», сопровождающиеся одним или несколькими характерными симптомами (чувство жжения в желудке, боль в желудке, вздутие живота, чувство переполнения в желудке после приема пищи, чувство быстрого насыщения); отрицательный тест на *Helicobacter pylori*, проведенный в течение 6 мес. до момента скрининга (дыхательный уреазный тест или гистологическое исследование); пациенты, которым лечащий врач в условиях реальной клинической практики назначил Оmez® ДСР для лечения функциональной диспепсии; подписанное и датированное информированное согласие на участие в исследовании; способность пациента понять правила исследования, готовность им следовать.

Критерии исключения в исследование: беременность, лактация или планирование беременности в период исследования; наличие у пациента гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в т. ч. пищевода Барретта, инфекция *Helicobacter pylori* в течение последних 6 мес.; известное или предполагаемое злокачественное новообразование на момент скрининга или в предшествующие 2 года, пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома); эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ на момент скрининга или по данным анам-

неза (в т. ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния по данным анамнеза; механическая непроходимость кишечника или перфорация органов ЖКТ по данным анамнеза; желчнокаменная болезнь по данным анамнеза; психические и/или неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности; диагностированная умеренная или тяжелая хроническая почечная недостаточность по данным анамнеза; умеренные и тяжелые нарушения функции печени по данным анамнеза (любые острые заболевания печени на момент скрининга, токсические поражения печени в анамнезе, цирроз печени, декомпенсированная печеночная недостаточность); операции на ЖКТ в анамнезе (за исключением аппендэктомии: допустимо включать в исследование пациентов, которым провели аппендэктомию > 6 мес. до момента скрининга); хроническая сердечная недостаточность (в т. ч. компенсированная); другие хронические некомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем; применение, в т. ч. и разовое, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в любой лекарственной форме в течение последних 2 нед. до визита скрининга; другие заболевания, наличие которых, с точки зрения врача-исследователя, подвергает здоровье пациента риску в случае участия в исследовании или потенциально затрудняет интерпретацию результатов обследования (может оказать влияние на оценку конечных точек); повышенная чувствительность к компонентам препарата и бензимидазолам; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы; одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4, вызывающих удлинение интервала QT; злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков; участие в другом клиническом исследовании в течение 90 дней до скрининга.

Три пациента в ходе проведения исследования были исключены из-за несоблюдения протокола исследования.

Обследование проводилось во время трех визитов, первый и второй визиты проводились в исследовательском центре, третий – посредством телефонного контакта.

Всем пациентам до включения в исследование был назначен препарат Омез® ДСР, производитель Др. Редди'с Лабораторис (Индия). Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Действующие вещества: омепразол 20 мг (в составе пеллет с кишечнорастворимым покрытием 267 мг), домперидон 30 мг (в составе пеллет с пролонгированным высвобождением 100 мг). Домперидон модифицированного высвобождения нормализует работу нижнего пищеводного сфинктера, улучшает антропододевальную координацию, оказывает центральный антиэметический эффект. Омепразол, входящий в состав препарата, уменьшает активность кислотно-пептического фактора¹.

Пациентам были даны рекомендации принимать препарат внутрь натощак, за 20–30 мин до еды (содержимое капсулы не разжевывать), запивая небольшим количеством воды 1 раз в сутки утром. Длительность курса лечения составила 4 нед.

Второй визит проводился через 30 ± 2 дня терапии, третий визит в виде телефонного контакта был проведен на 35 ± 2 день исследования. В качестве критериев для оценки выраженности симптомов взяты опросники ВАШ и шкала Ликерта [7]. 10-сантиметровая шкала ВАШ позволяла оценить баллы 4 основных симптомов функциональной диспепсии по отдельности и в сумме: чувство жжения в эпигастальной области, боль в эпигастальной области, чувство переполнения в эпигастальной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения. 0 баллов (минимальный балл) соответствовал полному отсутствию вышеуказанных симптомов, 10 или 40 баллов суммарно (максимальный балл) – соответствовали максимальной степени выраженности вышеуказанных симптомов. Выраженность боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области (в случае отсутствия боли в эпигастальной области оценивалась только степень дискомфорта) оценивалась исследователем также по 7-балльной шкале Ликерта при расспросе пациента [7]:

0 баллов – боль в желудке и/или дискомфорт в эпигастальной области отсутствуют

■ 1 балл – очень легкая, незначительная степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 2 балла – легкая степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 3 балла – умеренная степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 4 балла – относительно сильная степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 5 баллов – сильная степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 6 баллов – очень сильная (невыносимая) степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области.

Кроме того, по 7-балльной шкале Ликерта проведена оценка эффективности лечения пациентом:

■ 1 балл – состояние после проведенного лечения значительно улучшилось

■ 2 балла – состояние после проведенного лечения улучшилось

■ 3 балла – состояние после проведенного лечения немного улучшилось

■ 4 балла – состояние после проведенного лечения не изменилось

■ 5 баллов – состояние после проведенного лечения несколько ухудшилось

■ 6 баллов – состояние после проведенного лечения ухудшилось

¹ Инструкция по медицинскому применению Омез ДСР.

■ 7 баллов – состояние после проведенного лечения значительно ухудшилось.

Глобальная оценка исследователем эффективности и переносимости терапии оценивалась по 5-балльной шкале Ликерта:

■ 5 баллов – очень хорошая эффективность/переносимость

■ 4 балла – хорошая эффективность/переносимость

■ 3 балла – удовлетворительная эффективность/переносимость

■ 2 балла – плохая эффективность/переносимость

■ 1 балл – очень плохая/недостаточная эффективность/переносимость.

По окончании терапии пациент оценивал удовлетворенность проводимым лечением по 5-балльной шкале Ликерта, где:

■ 1 балл – «лечением не удовлетворен»

■ 2 балла – «лечением по большей части не удовлетворен»

■ 3 балла – затрудняюсь ответить

■ 4 балла – «лечением удовлетворен по большей части»

■ 5 баллов – «лечением удовлетворен полностью».

На 1-м визите, совпадающим с визитом скрининга, были выполнены следующие процедуры: сбор жалоб, оценка сопутствующей терапии, физикальное обследование, оценка жизненно важных показателей (температура тела, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД)); в рамках рутинной практики были проведены: электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); оценены критерии включения/невключения, подписано информированное согласие, выдан дневник пациента, проведено инструктирование пациента по заполнению дневника пациента; проведена оценка выраженности боли в эпигастральной области и/или дискомфорта в эпигастральной области по 7-балльной шкале Ликерта, оценка выраженности 4 симптомов функциональной диспепсии (чувство жжения в эпигастральной области, боль в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) по 10-сантиметровой ВАШ.

На 2-м визите (окончание лечения 30 ± 2 дня) проводились следующие процедуры: сбор жалоб, оценка сопутствующей терапии, физикальное обследование, оценка жизненно важных показателей (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД), контроль заполнения дневника пациента, оценка выраженности боли в эпигастральной области и/или дискомфорта в эпигастральной области по 7-балльной шкале Ликерта, оценка выраженности 4 симптомов функциональной диспепсии (чувство жжения в эпигастральной области, боль в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) по 10-сантиметровой ВАШ, электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, оценка пациентом эффективности лечения, оценка пациентом удовлетворенности лечением, оценка врачом

эффективности и переносимости лечения, возврат и проверка дневника пациента; регистрация нежелательных реакций (НР)/серьезных нежелательных реакций (СНР); оценка критериев исключения.

Продолжительность участия пациентов в исследовании составила 35 ± 2 дня, максимальная длительность составила 37 дней.

В качестве конечных точек в исследовании были выбраны следующие показатели:

Первичная конечная точка. Изменение суммы баллов интенсивности 4 основных симптомов функциональной диспепсии (чувство жжения в эпигастральной области, боль в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) при измерении каждого симптома по 10-сантиметровой ВАШ к 2-му визиту.

Вторичные конечные точки

1. Доля пациентов, у которых выраженность основных симптомов функциональной диспепсии по отдельности (боль в эпигастральной области и/или дискомфорт в эпигастральной области; чувство жжения в эпигастральной области; чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи; чувство быстрого насыщения) за последние 24 ч на фоне проводимого лечения уменьшилась на $\geq 30\%$ при измерении по 10-сантиметровой ВАШ к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге.

2. Доля пациентов, у которых выраженность основных симптомов функциональной диспепсии по отдельности (боль в эпигастральной области и/или дискомфорт в эпигастральной области; чувство жжения в эпигастральной области; чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи; чувство быстрого насыщения) за последние 24 ч на фоне проводимого лечения уменьшилась на $\geq 50\%$ при измерении по 10-сантиметровой ВАШ к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге.

3. Доля пациентов, у которых к 2-му визиту полностью купировались симптомы боли в эпигастральной области и/или дискомфорта в эпигастральной области (0 баллов по 7-балльной шкале Ликерта).

4. Изменение выраженности боли в эпигастральной области по 10-сантиметровой ВАШ к визитам 1 и 2 по сравнению со значением, полученным на скрининге.

5. Изменение выраженности чувства жжения в эпигастральной области по 10-сантиметровой ВАШ к визитам 1 и 2 по сравнению со значением, полученным на скрининге.

6. Изменение выраженности чувства переполнения в эпигастральной области после приема пищи по 10-сантиметровой ВАШ к визитам 1 и 2 по сравнению со значением, полученным на скрининге.

7. Изменение выраженности чувства быстрого насыщения в эпигастральной области по 10-сантиметровой ВАШ к визитам 1 и 2 по сравнению со значением, полученным на скрининге.

8. Глобальная оценка исследователем эффективности терапии на 2-м визите.

9. Глобальная оценка исследователем переносимости терапии на 2-м визите.

10. Удовлетворенность пациентов проведенным лечением на 2-м визите.

Основные параметры переносимости:

1. Частота НР/СНР.
2. Основные жизненно важные показатели.
3. Результаты физикального обследования.
4. Результаты инструментальных обследований (ЭКГ).

Исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Выписка из протокола №11 от 24.06.2022.

Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа STATISTICA 10, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро – Уилки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемой когорты

Исследование завершили 47 пациентов (29 мужчин, 18 женщин). Средний возраст участников составил 29,06 (25,88–32,25) года. Среди них: курящих – 4, сопутствующие заболевания выявлены у 6 пациентов (ожирение 1–2-й степени у 5; артериальная гипертензия у 1 пациента).

Описательная статистика демографических и антропометрических параметров представлена в *табл. 1*.

У 33 (70,21%) пациентов с ФД регистрировались проявления ППДС, у 14 (29,79%) – СЭБ, перекрест симптомов ППДС и СЭБ наблюдался у 4 (8,51%) пациентов, тошнота или отрыжка в сочетании с СЭБ присутствовали у 7 (14,89%), в сочетании с ППДС – у 8 (17,02%) пациентов, тошнота в сочетании с СЭБ и ППДС зарегистрирована у одного пациента (2,13%) (*рис. 1*). Таким образом, преобладающими в клинической картине ФД были проявления ППДС (70,21%, $p < 0,05$), у 40,43% заболевание протекало в виде перекреста различных симптомов.

Оценка первичной конечной точки

На этапе включения пациентов в исследование (1-й визит) оценка симптомов по шкале Ликерта соответствовала умеренным проявлениям ФД, средний показатель по группе составил 2,77 (2,47–3,06). Средние показатели по 10-сантиметровой ВАШ суммы баллов интенсивности 4 основных симптомов (чувство жжения в эпигастриальной области, боль в эпигастриальной области, чувство переполнения в эпигастриальной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) составили 8,36 (7,06–9,67) балла из 40 возможных (*табл. 2*).

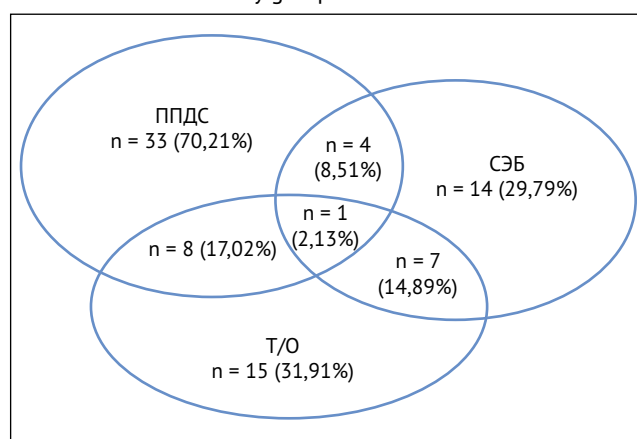
● **Таблица 1.** Демографические и антропометрические данные пациентов (n = 47)

● **Table 1.** Demographic and anthropometric measurements of patients (n = 47)

Параметр	М	-95%CI	+95%CI
Возраст	29,06	25,88	32,25
Рост	171,34	169,02	173,67
Вес	73,01	69,25	76,78
ИМТ	24,83	23,67	25,98

● **Рисунок 1.** Варианты функциональной диспепсии в исследуемой группе и их сочетание

● **Figure 1.** Variants of functional dyspepsia and their combination in the study group



Примечание: ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром; СЭБ – синдром эпигастриальной боли; Т/О – тошнота или отрыжка.

● **Таблица 2.** Интенсивность симптомов на 1-м визите (n = 47)

● **Table 2.** Intensity of symptoms at Visit 1 (n = 47)

Критерий	М	-95%CI	+95%CI
Шкала Ликерта: выраженность симптомов (0–6)	2,77	2,47	3,06
ВАШ: чувство жжения в эпигастрии (0–10)	1,09	0,48	1,69
ВАШ: боль в эпигастриальной области (0–10)	1,06	0,48	1,65
ВАШ: чувство переполнения в эпигастрии после еды (0–10)	3,45	2,74	4,16
ВАШ: быстрое насыщение (0–10)	2,77	2,02	3,51
ВАШ: сумма баллов (0–40)	8,36	7,06	9,67

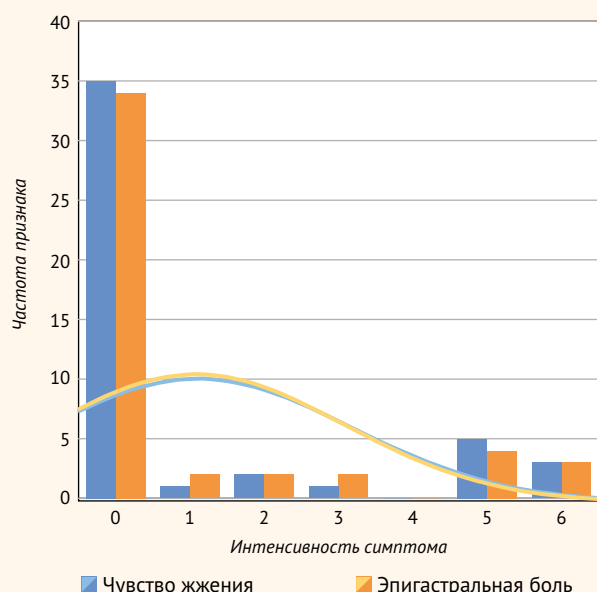
Интенсивность симптомов по 10-балльной шкале была от слабой до умеренно выраженной и составила: переполнение в эпигастрии после еды – 3,45 (2,74–4,16) балла; раннее насыщение – 2,77 (2,02–3,51) балла; чувство жжения в эпигастрии – 1,09 (0,48–1,69) балла; боль в эпигастриальной области – 1,06 (0,48–1,65) балла. Пациенты имели более выраженные проявления постпрандиального дистресс-синдрома (переполнение в эпигастрии после еды; раннее насыщение – 3,45 (2,74–4,16) балла и 2,77 (2,02–3,51) балла соответственно в сравне-

нии с симптомами эпигастральной боли (чувство жжения в эпигастрии; боль в эпигастральной области – 1,09 (0,48–1,69) балла; 1,06 (0,48–1,65) балла (во всех случаях $p < 0,05$). На рис. 2, 3 представлено распределение больных в зависимости от интенсивности симптомов ФД по ВАШ (0–10).

Через 4 нед. от момента начала терапии препаратом Оmez® ДСР (2-й визит) при измерении каждого симптома по шкале Ликерта и по 10-сантиметровой ВАШ зарегистри-

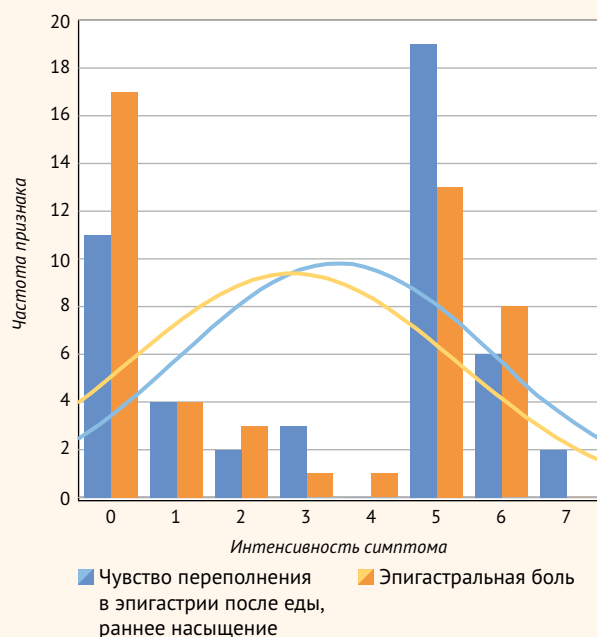
● **Рисунок 2.** Распределение больных с СЭБ в зависимости от интенсивности симптомов (0–10 баллов по ВАШ)

● **Figure 2.** Distribution of patients with EPS according to intensity of symptoms (VAS scale of 0 to 10)



● **Рисунок 3.** Распределение больных с ППДС в зависимости от интенсивности симптомов (0–10 баллов по ВАШ)

● **Figure 3.** Distribution of patients with PPDS according to intensity of symptoms (VAS scale of 0 to 10)



стрировано статистически значимое изменение суммы баллов по интенсивности 4 основных симптомов ФД (чувство жжения в эпигастральной области, боль в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения), выраженности проявления ППДС и синдрома эпигастральной боли. Положительная динамика в виде полного купирования симптомов (0 баллов по 10-сантиметровой ВАШ; 0 баллов по шкале Ликерта) отмечена у всех 47 пациентов ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

Анализ вторичных конечных точек

Через 4 нед. (2-й визит) доля пациентов, у которых выраженность основных симптомов функциональной диспепсии по отдельности (боль в эпигастральной области, чувство жжения в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) за последние 24 ч на фоне проводимого лечения уменьшилась более чем на $\geq 50\%$ при измерении по 10-сантиметровой ВАШ к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге, составила 100% ($p < 0,0001$).

Доля пациентов, у которых к 2-му визиту полностью купировались симптомы боли в эпигастральной области и/или дискомфорта в эпигастральной области (0 баллов по 7-балльной шкале Ликерта), составила 100% ($p < 0,0001$).

Выраженность боли в эпигастральной области и чувства жжения в эпигастральной области по 10-балльной числовой шкале ВАШ (по данным дневника пациента) к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге, составила 0 баллов для обоих симптомов ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

Выраженность чувства переполнения в эпигастральной области и чувства быстрого насыщения после приема пищи по 10-балльной числовой шкале ВАШ (по данным дневника пациента) к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге, составила 0 баллов для обоих симптомов ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

Глобальная оценка исследователем эффективности терапии на 2-м визите по 5-балльной шкале Ликерта соответствовала очень хорошей у 47 (100%) пациентов.

Исследователи оценили также переносимость лечения Оmez ДСР как очень хорошую.

Общая оценка удовлетворенности лечением пациентом по 5-балльной шкале Ликерта согласно данным анкетирования показала, что 47 (100%) пациентов отмечали «полное удовлетворение лечением» в изучаемый период.

Оценка эффективности лечения пациентом по 7-балльной шкале Ликерта показала, что 47 (100%) пациентов отмечали «значительное улучшение проведенного лечения» в изучаемый период.

По результатам телефонного контакта на 35 ± 2 день исследования все пациенты, завершившие исследование, отмечали наличие стойкого клинического эффекта, в связи с чем данные, дублирующие 2-й визит, не приводятся.

В течение всего периода лечения проводился контроль комплаентности, случаев пропуска в приеме препарата не отмечено.

Дополнительных препаратов для купирования симптомов в первые дни терапии не требовалось.

Дополнительно в ходе исследования были получены данные, которые позволили оценить сроки достижения терапевтического эффекта препарата Омез® ДСР и стабильность полученного эффекта.

При анализе дневников пациентов через 3 дня от начала терапии положительная динамика в виде полного отсутствия симптомов отмечена у 41 больного (87,23%), симптомы сохранялись у 6 (12,77%) больных. Интенсивность симптомов составила по 10-сантиметровой ВАШ (сумма всех симптомов) – 0,26 (0,04–0,47) балла в сравнении с 1-м визитом, различия статистически значимы ($p < 0,05$) при анализе симптомов по ВАШ для синдрома боли в эпигастрии, быстрого насыщения (табл. 3).

На 14-й день лечения симптомы полностью были купированы у 95,74% больных ($n = 45$). У 2 (4,26%) пациентов сохранялись симптомы в виде проявлений ППДС ($n = 1$) и ЭБ ($n = 1$) легкой степени. По 10-сантиметровой ВАШ интенсивность симптомов составила 0,043 (0,02–0,10) балла в сравнении с 1-м визитом 8,36 (7,06–9,67) балла, различия статистически значимы по всем исследуемым параметрам (табл. 3).

На 30 ± 2 день от начала терапии (2-й визит) полный эффект от проводимой терапии отмечен у 100% (47) пациентов, $p < 0,0001$ (рис. 4).

Таким образом, достижение стойкого эффекта купирования симптомов ФД наблюдается на 3-й день от начала терапии у 87,23% больных, на 14-й день лечения – у 95,64%, полное купирование симптомов отмечено у всех больных на 30 ± 2 день терапии.

Оценка переносимости терапии

В рамках оценки переносимости терапии проведен анализ нежелательных явлений, которых в ходе исследования не было отмечено.

Переносимость препарата в ходе исследования была оценена врачом как очень хорошая у 95%, хорошая – у 5%. Согласно расчетам скорректированная величина интервала QT на исходном и финальном визитах находится в пределах нормы (норма от 350 до 460 мс).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диспепсия включает один или несколько симптомов в различных сочетаниях: боль и чувство жжения в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, возможны тошнота, отрыжка [2, 8, 9]. В соответствии с ведущими проявлениями выделяют два субтипа диспепсии: постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) и синдром эпигастриальной боли (СЭБ). ППДС возникает после еды, симптомы СЭБ появляются независимо от приема пищи, при этом оба синдрома могут выявляться одновременно [6].

Исследование показало, что у 40,43% пациентов заболевание протекало в виде перекреста ППДС и СЭБ. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Частота сочетания ППДС и СЭБ в популяциях варьирует от 1,5 до 64% [10, 11].

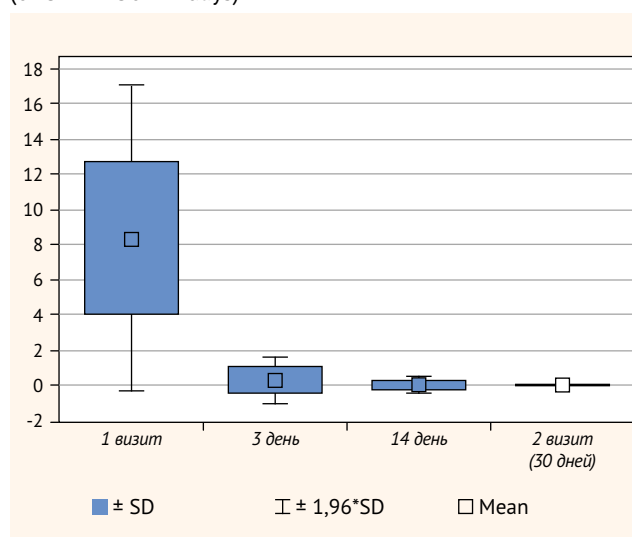
● **Таблица 3.** Динамика симптомов через три дня от начала лечения ($n = 47$)

● **Table 3.** Changes in symptoms three days after therapy initiation ($n = 47$)

Критерий	M	-95%CI	+95%CI	p
ВАШ: чувство жжения в эпигастрии (0–10)	0,085106	0,017881	0,188094	0,051164
ВАШ: боль в эпигастриальной области (от 0–10)	0,042553	0,017352	0,102459	0,029761
ВАШ: чувство переполнения в эпигастрии после еды (0–10)	0,106383	0,003715	0,216481	0,054697
ВАШ: быстрое насыщение (0–10)	0,021277	0,021551	0,064104	0,021277
ВАШ: сумма баллов (0–40)	0,255319	0,039143	0,471496	0,107396

● **Рисунок 4.** Динамика симптомов по шкале ВАШ (0–3–14–30 ± 2 день)

● **Figure 4.** Changes in symptoms according to the VAS scale (0–3–14–30 ± 2 days)



● **Таблица 4.** Динамика симптомов через 14 дней от начала лечения ($n = 47$)

● **Table 4.** Changes in symptoms 14 days after therapy initiation ($n = 47$)

Критерий	M	-95%CI	+95%CI	p
ВАШ: чувство жжения в эпигастрии (0–10)	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
ВАШ: боль в эпигастриальной области (0–10)	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
ВАШ: чувство переполнения в эпигастрии после еды (0–10)	0,042553	0,017352	0,102459	0,029761
ВАШ: быстрое насыщение (0–10)	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
Сумма баллов по ВАШ (0–40)	0,042553	0,017352	0,102459	0,029761

Первичная медико-санитарная помощь остается первой точкой контакта для пациентов с диспепсией, и многие из них будут лечиться и наблюдаться только в этих условиях. Роль терапевта состоит в том, чтобы выявить признаки ФД, назначить эффективную терапию и обеспечить своевременный контроль за лечением. Было проведено несколько РКИ, сравнивающих эти различные стратегии лечения. У пациентов с ФД и отрицательным результатом теста на *H. pylori* предлагается несколько классов препаратов, которые могут быть полезными [12, 13].

Мы провели исследование, целью которого было оценить эффективность применения комбинированной терапии ИПП и прокинетики (препарат Омез® ДСР) у пациентов с ФД и хроническим *Нр*-негативным гастритом через 4 нед. от момента начала терапии.

Исследование продемонстрировало высокую эффективность в виде полного купирования симптомов у всех пациентов, как у больных с наличием изолированных вариантов ФД (ППДС или СЭБ), так и при наличии перекреста симптомов.

Полученные результаты подтверждают факт, что, несмотря на многофакторность патофизиологических механизмов ФД, нарушения гастродуоденальной моторики (замедленное опорожнение желудка, нарушение желудочной аккомодации), желудочная и дуоденальная гиперчувствительность являются релевантными в патогенезе заболевания [14].

Ингибиторы протонного насоса дозозависимым образом угнетают базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты в желудке путем ингибирования H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы (АТФазы) [15]. Наиболее широко известный и изученный препарат из группы ингибиторов протонной помпы – омепразол, который в настоящее время считается стандартом в лечении кислотозависимых заболеваний. Он прошел многочисленные клинические испытания, отвечающие критериям доказательной медицины, а его эффективность определяется как эталон антисекреторного ответа [16].

Однако достоверная корреляция между преобладающим патогенетическим механизмом диспепсии и ее клиническим вариантом отсутствует. На основании анализа жалоб пациента невозможно установить, какие изменения моторики, секреции и висцеральной чувствительности имеются у больного, в связи с чем эмпирическое назначение больным с СЭБ антисекреторных препаратов, а больным ППДС – прокинетики недостаточно обосновано. Прокинетики могут быть эффективны для лечения всех подтипов ФД [17–19].

Опубликованы систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность прокинетики при лечении ФД: двадцать девять исследований (10 044 пациента) сравнивали шесть прокинетики с плацебо по результатам отсутствия симптомов или улучшения симптомов. Был отмечен статистически значимый эффект лечения прокинетики в уменьшении общих симптомов ФД (ОР сохраняющейся диспепсии = 0,81, 95% ДИ от 0,74 до 0,89;

число, необходимое для лечения для получения дополнительного благоприятного исхода, = 7) [19].

Комбинация ИПП с прокинетиком превосходит монотерапию каждого из них в отдельности [20]. Ранее проведенные исследования показали высокую эффективность фиксированной комбинации «омепразол-домперидон» (препарат Омез® ДСР) по сравнению с монотерапией в обеспечении полного купирования симптомов рефлюкса и заживления эзофагита у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [20].

Полученные результаты согласуются с особенностями фармакокинетических характеристик компонентов, входящих в состав препарата Омез® ДСР². Комбинация двух действующих веществ оказывает комплексное действие на основные звенья патогенеза диспепсических нарушений различного генеза. Домперидон усиливает и синхронизирует физиологические перистальтические волны, омепразол снижает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты. Помимо этого, омепразол уменьшает активность кислотно-пептического фактора и потенцирует эффект прокинетики. Снижение кислотности желудочного сока уменьшает абсорбцию домперидона, и кислотосупрессивный эффект омепразола в составе Омез ДСР способствует большей продолжительности действия домперидона за счет замедления его всасывания в желудке [21].

Одним из дискутируемых аспектов длительной терапии прокинетики является влияние класса препаратов на интервал QTc, риски желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. И, несмотря на несомненные клинические эффекты прокинетики в лечении ФД, длительное применение в настоящее время является предметом изучения из-за возможностей риска тяжелой желудочковой аритмии.

Проблемы безопасности домперидона стали обсуждаться с 1980-х годов, когда было сообщено о нескольких серьезных сердечных событиях [22–25]. С тех пор домперидон для внутривенного введения был изъят из продажи с ограниченным использованием домперидона для приема внутрь из-за возможной связи с кардиотоксичностью [26–30].

Однако в 2020 г. было опубликовано исследование с участием 918 пациентов, которым были назначены все три прокинетики. Тяжелые желудочковые аритмии наблюдались в 765 случаях в течение 8 332 человеко-лет без воздействия, в 36 случаях – в течение 397,73 человеко-лет лечения домперидоном, в 57 случаях – в течение 384,1 человеко-лет воздействия мосаприда и в 60 случаях – в течение 354,4 человеко-лет воздействия итоприда. Выводы, которые опубликовали исследователи: воздействие домперидона не было связано с повышенным риском тяжелых желудочковых нарушений ритма: 0,948 (0,672–1,338), $p = 0,762$, тогда как воздействие мосаприда и итоприда было связано с повышенным риском желудочковых аритмий. После поправки на модифицируемые факторы (возраст, пол и сопутствующие заболевания) эти ассоциации остались неизменными [31].

² Инструкция по медицинскому применению Омез ДСР.

В 2019 г. опубликованы результаты исследования, целью которого было определить влияние и безопасность домперидона на интервал QTc в обычно назначаемых дозах от 30 до 80 мг в день у больных с гастропарезом. В исследовании проанализированы пациенты, принимавшие домперидон для лечения гастропареза в период с января 2012 года по сентябрь 2017 г. в одном центре. В этом исследовании рассматривались ЭКГ, прежде всего интервал QTc исходно, через 2–6 мес. после начала лечения домперидоном, через 6–12 мес. после начала и через ≥ 12 мес. после начала. Первичной конечной точкой было удлинение интервала QTc > 500 мс. Вторичными конечными точками были QTc > 450 мс для мужчин, QTc > 470 мс для женщин, удлинение QTc ≥ 20 мс выше исходного уровня и удлинение QTc > 60 мс выше исходного уровня. Для анализа были использованы данные 246 пациентов (возраст $46,3 \pm 17,4$ года). ЭКГ были доступны для всех 246 пациентов до лечения, 170 пациентов через 2–6 мес., 135 пациентов через 6–12 мес. и 152 пациентов, по крайней мере, через 1 год после начала лечения домперидоном. Из 246 пациентов у 15 пациентов (6,1%, 9 женщин) – клинически значимое удлинение интервала QTc; 11 имели QTc > 450 мс для мужчин или > 470 мс для женщин; ни у кого не было удлинения интервала QTc > 500 мс; 5 (2,0%) имели > 60 мс по сравнению с исходным уровнем, а 61 (24,7%) пациент имел увеличение QTc ≥ 20 мс, но < 60 мс по сравнению с исходным уровнем. Исследование показало, что домперидон в традиционно используемых дозах для лечения гастропареза (от 30 до 80 мг/сут) вызывал удлинение интервала QTc только у 6% пациентов, при этом интервал QT не достигал значения, которое считается клинически значимым. Эти данные свидетельствуют о том, что домперидон можно безопасно назначать в дозах от 30 до 80 мг в день для лечения гастропареза [32].

Наше исследование показало, что препарат Оmez® ДСР (фиксированная лекарственная комбинация домперидона с омепразолом, в которой прокинетики представлены формой модифицированного высвобождения) обладает хорошим профилем безопасности, его применение не сопровождается клинически значимым удлинением интервала QTc.

Фиксированная лекарственная комбинация домперидона с омепразолом (Оmez® ДСР) обеспечивает равно-

мерное поступление действующего вещества в системный кровоток без развития высоких «пиковых» концентраций, сопряженных с повышенным риском дозозависимых нежелательных лекарственных реакций.

С помощью MUPs-формы производители также решили и проблему возможного отрицательного взаимодействия антисекреторного препарата с прокинетиком. В предложенной комбинации домперидон достигает максимальных концентраций в крови через 30–60 мин, т. е. в то время, когда омепразол только начинает всасываться в кишечнике (30 мин) [33].

Фиксированная комбинация (ИПП + прокинетики) демонстрирует высокий клинический эффект и хороший уровень переносимости такой терапии и может рассматриваться в качестве терапии первой линии в лечении больных с функциональной диспепсией и хроническим *Нр*-негативным гастритом.

Открытый дизайн, отсутствие группы контроля, небольшой размер выборки – вот некоторые ограничения проведенного исследования.

ВЫВОДЫ

Оценка эффективности применения Оmez® ДСР в лечении функциональной диспепсии у пациентов с хроническим *Нр*-негативным гастритом продемонстрировала 100%-ную эффективность препарата в купировании симптомов через 4 нед. от момента начала терапии. Через 72 ч от начала применения Оmez® ДСР эффект в виде полного купирования симптомов зарегистрирован у 87,25% больных. На 14-й день применения Оmez® ДСР симптомы полностью купированы у 95,74% больных.

Оценка переносимости применения Оmez® ДСР в лечении функциональной диспепсии у пациентов с хроническим *Нр*-негативным гастритом через 4 нед. от момента начала терапии продемонстрировала хороший профиль безопасности препарата, в частности отсутствие клинически значимых изменений интервала QTc (корректированная величина интервала QT на исходном и финальном визитах находилась в пределах нормы).



Поступила / Received 28.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2022

Принята в печать / Accepted 15.12.2022

Список литературы / References

- Black C.J., Paine P.A., Agrawal A., Aziz I., Eugenicos M.P., Houghton L.A. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697–1723. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327737>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;(1):50–61. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123>.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123>.
- Jones R. Primary care research and clinical practice: gastroenterology. *Postgrad Med J*. 2008;84(995):454–458. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.068361>.
- Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
- Rahman M.M., Ghoshal U.C., Kibria M.G., Sultana N., Yusuf M.A., Nahar S. et al. Functional dyspepsia, peptic ulcer, and Helicobacter pylori infection in a rural community of South Asia: An endoscopy-assisted household survey. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(4):e00334. <https://doi.org/10.14309/ctg>.
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.

7. Bolling-Sternevald E., Lauritsen K., Aalykke C., Havelund T., Knudsen T., Unge P. et al. Effect of Profound Acid Suppression in Functional Dyspepsia: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(12):1395–1402. <https://doi.org/10.1080/003655202762671260>.
8. Tominaga K., Sakata Y., Kusunoki H., Odaka T., Sakurai K., Kawamura O. et al. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(7):e13319. <https://doi.org/10.1111/nmo.13319>.
9. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(5):4–18. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605>. Lazebnik L.B., Alexeenko S.A., Lyalyukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(5):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605>.
10. Matsuzaki J., Suzuki H., Asakura K., Fukushima Y., Inadomi J.M., Takebayashi T., Hibi T. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(4):325–e164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01859>.
11. Ghoshal U.C., Singh R. Frequency and risk factors of functional gastrointestinal disorders in a rural Indian population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(2):378–387. <https://doi.org/10.1111/jgh.13465>.
12. Samsom M., Verhagen M.A., van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology.* 1999;116(3):515–520. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70171-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70171-x).
13. Ford A.C., Moayyedi P., Black C.J., Yuan Y., Veetil S.K., Mahadeva S. et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(1):8–21. <https://doi.org/10.1111/apt.16072>.
14. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
15. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy.* 1997;17(1):22–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9017763>.
16. Минюшкин О.Н., Масловский Л.В. Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет.* 2015;(13):8–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-8-13>.
17. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V. Omeprazole in the therapy of acid-base disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2015;(13):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-8-13>.
18. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., Kim D.J. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0639-0>.
19. Tack J., Van den Houte K., Carbone F. The Unfulfilled Promise of Prokinetics for Functional Dyspepsia/Postprandial Distress Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):204–206. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000072>.
20. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD009431. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009431.pub3>.
21. Marakhouski K.Y., Karaseva G.A., Ulasivich D.N., Marakhouski Y.K. Omeprazole-Domperidone Fixed Dose Combination vs Omeprazole Monotherapy: A Phase 4, Open-Label, Comparative, Parallel Randomized Controlled Study in Mild to Moderate Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2017;10:1179552217709456. <https://doi.org/10.1177/1179552217709456>.
22. Zamani N.F., Sjahid A.S., Tuan Kamauzaman T.H., Lee Y.Y., Islam M.A. Efficacy and Safety of Domperidone in Combination with Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022;11(18):5268. <https://doi.org/10.3390/jcm11185268>.
23. Giacccone G., Bertetto O., Calciati A. Two sudden deaths during prophylactic antiemetic treatment with high doses of domperidone and methylprednisolone. *Lancet.* 1984;2(8415):1336–1337. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90841-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90841-9).
24. Joss R.A., Goldhirsch A., Brunner K.W., Galeazzi R.L. Sudden death in cancer patient on high-dose domperidone. *Lancet.* 1982;1(8279):1019. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92016-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92016-5).
25. Osborne R.J., Slevin M.L., Hunter R.W., Hamer J. Cardiotoxicity of intravenous domperidone. *Lancet.* 1985;326(8451):385. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92515-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92515-2).
26. Roussak J.B., Carey P., Parry H. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6458):1579. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6458.1579>.
27. Arana A., Johannes C.B., McQuay L.J., Varas-Lorenzo C., Fife D., Rothman K.J. Risk of out-of-hospital sudden cardiac death in users of domperidone, proton pump inhibitors, or metoclopramide: A population-based nested case-control study. *Drug Saf.* 2015;38(12):1187–1199. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0338-0>.
28. Straus S.M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S., Dieleman J.P., van der Lei J., de Graeff P.A. et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005;26(19):2007–2012. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi312>.
29. van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G., Verhamme K., Sturkenboom M.C. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: A population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010;33(11):1003–1014. <https://doi.org/10.2165/11536840-000000000-00000>.
30. Chen H.L., Hsiao F.Y. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: A nationwide case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(8):841–848. <https://doi.org/10.1002/pds.3814>.
31. Johannes C.B., Varas-Lorenzo C., McQuay L.J., Midkiff K.D., Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(9):881–888. <https://doi.org/10.1002/pds.2016>.
32. Song B.G., Lee Y.C., Min Y.W., Kim K., Lee H., Son H.J., Rhee P.L. Risk of domperidone induced severe ventricular arrhythmia. *Sci Rep.* 2020;10(1):12158. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69053-4>.
33. Field J., Wasilewski M., Bhuta R., Malik Z., Cooper J., Parkman H.P., Schey R. Effect of Chronic Domperidone Use on QT Interval: A Large Single Center Study. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(9):648–652. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001183>.
34. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(7):167–183. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
35. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(7):167–183. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.

Информация об авторах:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; lyalyukova@rambler.ru

Павлова Надежда Викторовна, к.м.н., сотрудник медицинского отдела, ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Information about the authors:

Elena A. Lyalyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Clinical Department of Internal and Family Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Nadezhda V. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Employee of the Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Метаболизм кишечной микробиоты и его роль в течении сахарного диабета

Т.Ю. Демидова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

А.С. Кочина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

Т.Н. Короткова², <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

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

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

Резюме

Ежегодно заболеваемость сахарным диабетом (СД) возрастает, число развивающихся осложнений прогрессирует, а большое количество случаев заболевания остается недиагностированным. Все это дает повод говорить о том, что дополнение и усовершенствование современных стратегий лечения заболевания могут изменить нынешнюю обстановку. Известно, что одним из звеньев патогенеза нарушений углеводного обмена, в частности СД, является изменение кишечной микробиоты (КМ) и ее метаболизма. К метаболитам КМ относят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), некоторые газы, энергию и другие низкомолекулярные метаболиты. Наибольший интерес с точки зрения влияния на течение СД представляют КЦЖК. Помимо того что они являются основным источником энергии для колоноцитов, а также проявляют защитные и антиишемические свойства в отношении кишечной стенки, КЦЖК способствуют увеличению насыщения, снижению инсулинорезистентности, обладают протективными свойствами в отношении β -клеток поджелудочной железы и влияют на снижение массы тела. Функции КЦЖК настолько разнообразны, что уместно говорить об их роли в случае СД как с относительной, так и с абсолютной недостаточностью инсулина. Вследствие своей пластичности, КМ может изменять свой состав и функции под воздействием определенных изменений в организме, однако при СД изменения носят стойкий характер, и количество, соотношение и функции микроорганизмов изменяются необратимо, вызывая соответствующие изменения в количествах КЦЖК. Учитывая положительное влияние КЦЖК на углеводный обмен, модуляция метаболитов КМ может рассматриваться в качестве эффективного дополнения к терапии СД. Одним из мощных факторов, проявляющих положительное влияние на КМ, являются пищевые волокна (ПВ). ПВ являются субстратом для метаболизма микробиоты, способствуют поддержанию необходимого для КМ pH в просвете кишечника, а также регулируют пассаж пищи в желудочно-кишечном тракте. ПВ и КЦЖК имеют большой потенциал в качестве эффективного дополнения к имеющейся на данный момент противодиабетической терапии.

Ключевые слова: кишечная микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, сахарный диабет, ожирение, пищевые волокна

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кочина А.С., Короткова Т.Н. Метаболизм кишечной микробиоты и его роль в течении сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2022;16(23):192–198. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-192-198>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolism of gut microbiota and its role in state of diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Anna S. Kochina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

Tatiana N. Korotkova², <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

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

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

Abstract

The number of new cases of diabetes mellitus (DM) and its complications is rapidly increasing and a great amount of cases remains undiagnosed. It demonstrates that improvement of existing methods of treatment can be extremely helpful in present situation. It is known, that one of components of pathogenesis of DM is gut microbiota (GM) and its metabolism. Metabolites of GM include short-chain fatty acids (SCFA), some gases, energy and some low molecular metabolites. From the point of influence on stage of diabetes mellitus SCFA are the most interest. They are not only the main source of energy for colonocytes with antiischemic and protective properties, concerning the gut wall, but they also increase satiety, reduce insulin resistance, improve β -cell function and lead to decrease in body mass. Functions of SCFA are so versatile that they can be mentioned in DM with relative and absolute insulin deficiency as well. Due to its plasticity, GM can change its structure and functions in response to some changes in organism. However, in people with DM these changes are severe and continuous, which makes total amount of microorganisms and their proportion change irreversibly, leading to associated changes in amount of SCFA. Considering the positive effects of SCFA on carbohydrate metabolism, modulation of GM metabolism may occur an efficient addition to antidiabetic therapy. One of the powerful factors, influencing GM, is dietary fiber (DF). They are an energetic substrate for GM, they also maintain pH necessary for GM and regulate food passage in gastrointestinal system. Studying the influence of SCFA on DM and correction of metabolic dysregulation with DF need special attention, as DF and SCFA may become a powerful addition to antidiabetic therapy.

Keywords: gut microbiota, short-chain fatty acids, diabetes mellitus, obesity, dietary fiber

For citation: Demidova T.Yu., Kochina A.S., Korotkova T.N. Metabolism of gut microbiota and its role in state of diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-192-198>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема увеличения распространенности сахарного диабета (СД) и его осложнений занимает одно из первых мест по актуальности в медицине. Стремительно возрастающее количество пациентов, тяжесть и постоянное прогрессирование осложнений, трудности в достижении контроля над заболеванием, поздняя диагностика СД и его осложнений – эти показатели демонстрируют, что, несмотря на многообразие и положительные эффекты имеющихся лекарственных препаратов, возможности диагностики и терапии несколько отстают от темпов распространения и прогрессирования диабета.

Известно, что СД является многофакторным заболеванием. Действие существующих на данный момент противодиабетических препаратов направлено на основные звенья патогенеза: стимуляцию секреции инсулина поджелудочной железой, регуляцию процессов гликолиза и глюконеогенеза, снижение инсулинорезистентности, регуляцию пищевого поведения, усиление выделения глюкозы почками и другие. Однако не менее важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования СД являются кишечная микробиота (КМ) и ее метаболизм. Воздействие на это звено патогенеза может быть важным добавлением к арсеналу имеющихся противодиабетических препаратов и модификации образа жизни, а также эффективным средством в улучшении гликемического контроля.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

На долю желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приходится основная часть (70%) всей микрофлоры, населяющей человеческий организм [1]. Основными представителями бактерий КМ являются типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Некоторые исследователи называют КМ «новым эндокринным органом» в связи с тем, что бактерии синтезируют ряд гормонов, а также посредством метаболизма участвуют в активации синтеза гормонов энтероэндокринными клетками, поджелудочной железой, клетками желудка и адипоцитами [2]. К другим важным функциям КМ относят регулирование моторной функции толстой кишки (консистенции, объема, частоты стула), опосредование созревания и функционирования иммунокомпетентных клеток ЖКТ, а также синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), витаминов, бактерицидов, антиоксидантов, участие в метаболизме желчных кислот и стероидов [3].

Функционально-ориентированный подход к изучению КМ предполагает концепцию филометаболического или филофункционального ядра, согласно которой микроорганизмы объединяются не с таксономической точки зрения,

а исходя из сходных метаболических функций [1, 4]. На долю филометаболического ядра приходится до 50% микроорганизмов кишечника, отвечающих за «ключевые» метаболические функции – ферментацию полисахаридов (пищевых волокон) с образованием метаболитов, продукцию лактата, утилизацию водорода, метаболизм аминокислот, желчных кислот, холина, продукцию витаминов и некоторых биологически активных соединений [4]. КМ и в частности ее филометаболическое ядро обладают свойством пластичности. Состав микробиоты изменяется в зависимости от особенностей питания, приема лекарственных препаратов, регулярных физических нагрузок, стресса и других факторов. При этом достигается относительное постоянство функционирования филометаболического ядра – перераспределение функций на измененный состав микробиоты осуществляется таким образом, что продукция метаболитов остается на относительно прежнем уровне. По окончании действия кратковременного и неинтенсивного неблагоприятного фактора КМ возвращается в исходное состояние [5]. Однако при воздействии продолжительных и интенсивных факторов, как, например, хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия при СД, а также под влиянием сахароснижающих препаратов пластичность КМ оказывается недостаточно эффективной, и ее состав и функции подвергаются необратимым изменениям [6].

МЕТАБОЛИЗМ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Основными продуктами ферментации КМ неперевариваемых пищевых волокон (ПВ) в толстой кишке являются КЦЖК, газы (CO_2 , H_2 , NO , NH_3 , CH_4) и энергия [7]. К другим низкомолекулярным метаболитам относятся амины (гистамин, серотонин, глутамин), оксикислоты (молочная кислота), аминокислоты (глутаминовая, β -аланин, γ -аминоасляная, ϵ -аминокапроновая), дикарбоновые кислоты (янтарная), циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ) и некоторые монокарбоновые кислоты (изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, муравьиная) [8].

К свободным жирным кислотам относят карбоновые кислоты, имеющие в своем составе по несколько атомов углерода. С точки зрения химической структуры свободные жирные кислоты можно разделить на длинноцепочечные и короткоцепочечные. Последние представлены такими кислотами, как уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая. В медицинской литературе всех их относят к короткоцепочечным, однако с биохимической точки зрения короткоцепочечными являются только уксусная (ацетат) (C2), пропионовая (пропионат) (C3) и масляная (бутират) (C4). Именно эти КЦЖК представлены в организме в наибольшем количестве. В норме вырабатывается минимальное количество изоформ КЦЖК, однако в случае

нарушения микробиоценоза количество изоформ увеличивается, что может приводить к негативным метаболическим последствиям.

Неразветвленные КЦЖК (уксусная, пропионовая, масляная, валериановая) образуются в результате анаэробного брожения углеводов, а ферментация белков и продуктов их расщепления приводит к образованию уже разветвленных кислот – изовалериановой, изомасляной [9].

Каждая КЦЖК продуцируется бактериями определенных видов. Это свойство кишечной микробиоты позволяет проследить изменения в составе КМ по изменению соотношения ее метаболитов. Так, например, известно, что большая часть бутирата продуцируется анаэробными бактериями *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* и *Coprococcus*, а также фузобактериями и непатогенными видами клостридий [10]. За синтез ацетата ответственны бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, а пропионата – *Bacteroidetes* [11].

Несмотря на вариации концентраций КЦЖК при их измерении в кале у разных людей, их соотношения являются стабильными и составляют следующую пропорцию – ацетат : пропионат : бутират = 60 : 20 : 18 [12]. Остальные КЦЖК присутствуют в незначительных количествах. Синтез КЦЖК определяет стабильность состава КМ посредством поддержания pH в просвете толстой кишки. При повышении концентрации КЦЖК в толстой кишке стимулируется расщепление полисахаридов и, как следствие, снижается осмотическое давление в просвете кишки [13].

Существует как минимум 4 предположительных пути всасывания КЦЖК в кишечнике: неионная диффузия [14], обмен с бикарбонатом в соотношении 1:1 [15], симпорт с катионами водорода через транспортеры монокарбоксилата (MCT1, MCT2, и MCT4) [16] и натрий-связанный транспортер монокарбоксилата 1 типа (SMCT1) [17]. Посредством этих механизмов КЦЖК регулируют pH в просвете кишечника, количество эпителиальных клеток и всасывание катионов (в особенности натрия) и в дальнейшем влияют на всасывание других нутриентов [18].

КЦЖК могут удаляться из организма вместе с калом либо всасываться кишечным эпителием [19]. С калом удаляется менее 10% всех секретированных в кишечнике КЦЖК [20].

ФУНКЦИИ КОРОТКОЦЕПОЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Большая часть КЦЖК метаболизируется в колоноцитах, остальные всасываются в кровоток портальной вены и обеспечивают энергией сердце, печень, почки, мышцы и мозг [21]. На сегодняшний день доказано, что именно масляной кислоте принадлежит основная роль в энергообеспечении колоноцитов, необходимом для улучшения метаболизма, нормального развития клетки и выполнения защитной роли в предотвращении заболеваний толстого кишечника. Согласно оценке Roedinger et al., окисление бутирата составляет от 60 до 70% потребления кислорода в нисходящей и восходящей толстой кишке (при физиологических уровнях бутирата и кислорода) [18]. Также бутират является субстратом для синтеза липидов мембран колоноцитов, купирует воспаление и окислительный

стресс, регулирует пищевое поведение, обеспечивает защитный барьер в кишечнике и регулирует проницаемость слизистой оболочки [10, 22]. Поступившие в колоноцит пропионовая и уксусная кислоты на уровне толстой кишки участвуют в регуляции ее кровотока, улучшая кровоснабжение в слизистой оболочке, и тем самым проявляют антиишемический эффект [9].

Пропионат – это субстрат глюконеогенеза в кишечнике до достижения глюкозой печени. Повышающийся благодаря такому синтезу уровень глюкозы увеличивает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе через ось кишечник–мозг, начинающуюся в воротной вене. Ацетат является субстратом для синтеза некоторых важных молекул. После всасывания в эпителий кишечника и превращения в ацетил-КоА ацетат вовлекается в цикл трикарбоновых кислот, после чего из ацетата синтезируются АТФ, холестерин и жирные кислоты [23].

МЕТАБОЛИЗМ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Состав КМ у пациентов с СД отличается от состава микробиоты здоровых людей. Хроническая гипергликемия, гиперинсулинемия, ожирение и другие ассоциированные с диабетом состояния приводят к дисбиозу – изменению состава КМ.

В исследованиях микробиоты у пациентов с СД наблюдается значительное повышение количества бактерий типов *Lactobacillus* и *Betaproteobacteria* [24] и снижение *Akkermansia*, *Firmicutes* и *Clostridium* [25], а также *Roseburia intestinalis* and *Faecalibacterium prausnitzii*, являющихся наиболее активными продуцентами КЦЖК [26].

Вследствие этого при СД наблюдается снижение общего количества КЦЖК, в большей степени бутирата [27, 28]. Учитывая защитные, иммунные и метаболические функции КЦЖК, изменения метаболизма КМ ассоциировано с повышением гликемии, прогрессированием инсулинорезистентности, ухудшением липидного профиля и, таким образом, является одним из звеньев патогенеза СД [29].

Также в исследованиях отмечается снижение разнообразия бактерий микробиома [30] и повышение количества патогенных бактерий, вырабатывающих эндотоксины, которые поступают в кровеносную систему, вызывая окислительный стресс, аутоиммунные и воспалительные реакции, что в еще большей степени способствует прогрессированию как дисбиоза, так и СД [31].

ЭФФЕКТЫ МЕТАБОЛИТОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Положительное влияние КЦЖК на метаболические и иммунные процессы подчеркивается во многих работах. В частности, прием КЦЖК ассоциирован с улучшением течения СД в исследованиях как на животных моделях, так и у людей [32].

Добавление бутирата натрия к питанию в эксперименте на грызунах в течение 16 нед. способствовало практически двукратному снижению у них в крови уровня глюко-

зы в сравнении с контрольной группой (рис. 1А). Помимо этого, к 16-й нед. исследования наблюдалось снижение на 50% уровня инсулина в крови у мышей, получающих бутират по сравнению с мышами из контрольной группы (рис. 1В). В глюкозотолерантном тесте (при внутривенном введении глюкозы) группа мышей, получающих бутират, также продемонстрировала более низкие показатели глюкозы во всех четырех точках (на старте, через 30, 60 и 90 мин.) (рис. 1С). Кроме того, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR был на 60% ниже в группе у грызунов, получающих бутират (рис. 1D) [33].

В похожем исследовании на грызунах было обнаружено, что добавление 1% бутирата в питьевую воду снижало уровень инсулина и постпрандиальной гликемии у мышей, потребляющих повышенное количество жиров. Кроме того, в группе мышей, получающих бутират, к окончанию исследования оказались более низкими показатели массы тела: масса тела в контрольной группе мышей, получающих стандартное питание, составляла в среднем $32,60 \pm 0,76$ г, а мышей, получающих большое количество жиров с питанием, – $41,21 \pm 0,68$ г, в то время как мыши, употребляющие повышенное количество жиров, но получающие бутират, весили в среднем $33,73 \pm 1,04$ г, т. е. у них практически не наблюдалось прибавки в весе [34].

Изучая влияние бутирата на пищевое поведение мышей, Li et al. пришли к выводу, что пероральное применение бутирата способствует снижению потребления пищи за счет подавления активности орексигенных нейронов гипоталамуса, ответственных за экспрессию нейропептида Y, в отличие от внутривенного. Систематический перо-

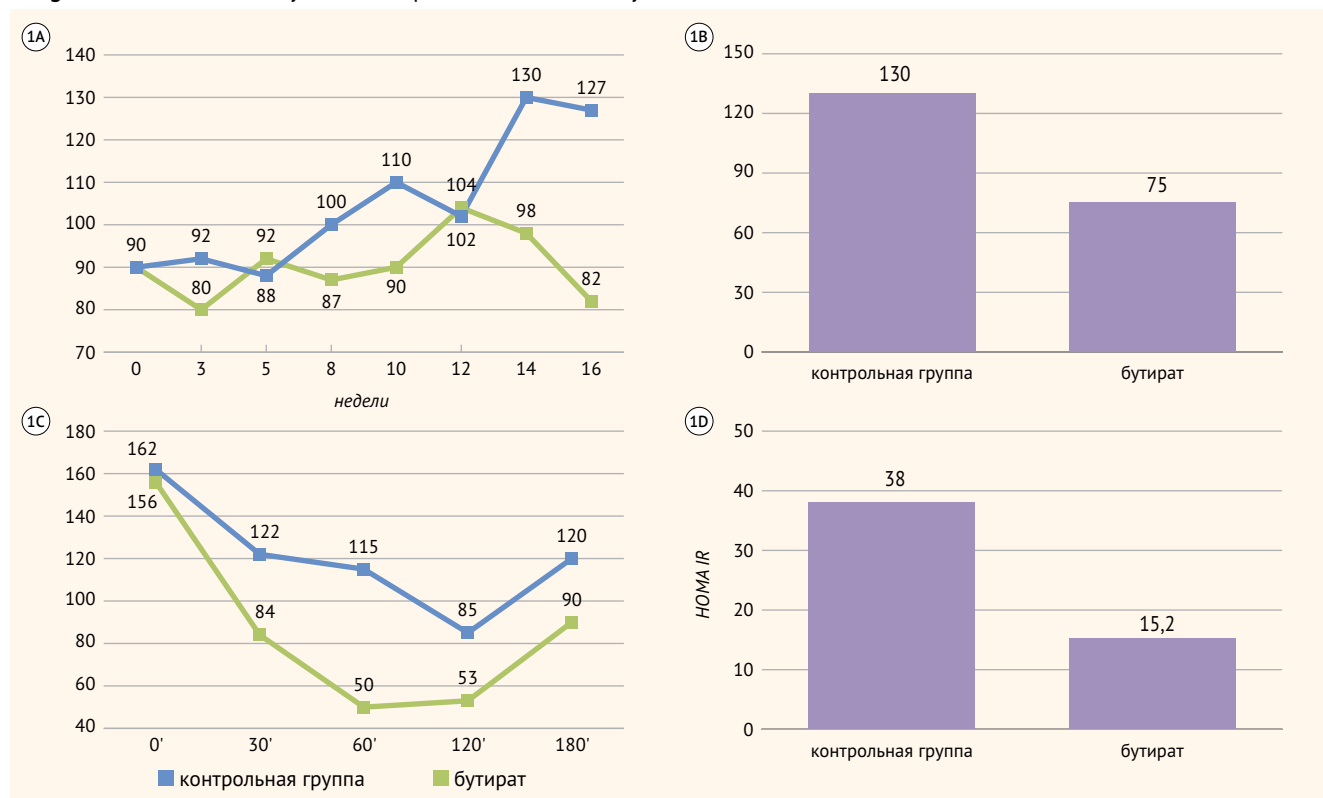
ральный прием бутирата предотвращает развитие гиперинсулинемии, ожирения, гипертриглицеридемии, способствует повышению утилизации свободных жирных кислот в плазме крови. Помимо снижения количества употребляемой пищи эти изменения объясняются эффектом активации бурой жировой ткани [35]. В исследовании на мышах было показано, что при соблюдении диеты с избыточным количеством калорий, но богатой КЦЖК, у мышей не наблюдалось настолько значительной прибавки массы тела, как в контрольной группе. Масса тела мышей из контрольной группы увеличилась в среднем на 30 г, в то время как у мышей, получающих бутират и пропионат, – менее 20 г [36]. Одним из механизмов влияния КЦЖК на снижение массы тела является воздействие на ось кишечник – мозг. Являясь пищевым субстратом для кишечной микробиоты, пищевые волокна способствуют повышению уровня КЦЖК в кишечнике. Далее, попав в системный кровоток, КЦЖК влияют на все элементы оси кишечник – мозг, модулируя пищевое поведение [37] (рис. 2).

Ацетат и бутират также могут играть важную роль в улучшении функции β -клеток в связи с воздействием на цитотоксические Т-клетки посредством влияния на ауторегуляцию их популяции, а также снижая концентрацию диabetогенных цитокинов, как, например, IL-2 [38].

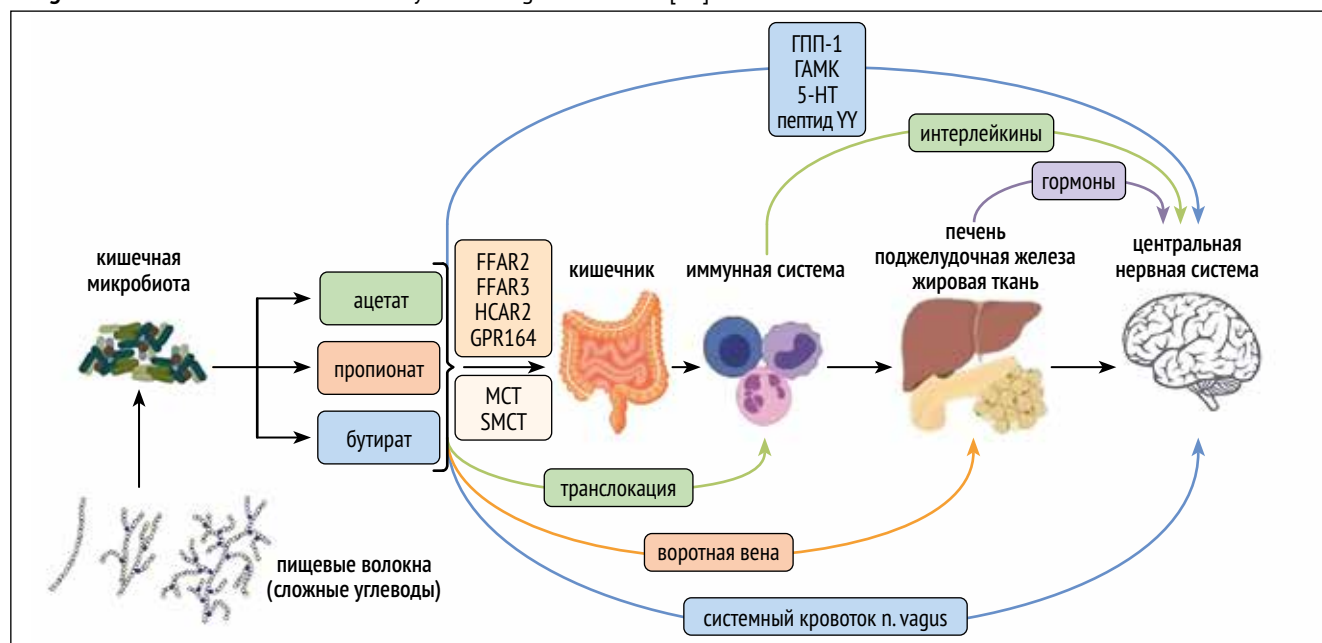
Важным элементом противодиабетического действия КЦЖК является протективный эффект в отношении β -клеток. Одной из главенствующих причин гибели клеток поджелудочной железы при СД 1-го и 2-го типов является их повышенная чувствительность к воздействию продуктов окислительного стресса вследствие их слабых защитных

● **Рисунок 1.** Влияние бутирата на параметры углеводного обмена

● **Figure 1.** Influence of butyric acid on parameters of carbohydrate metabolism



● **Рисунок 2.** Влияние короткоцепочечных жирных кислот на ось кишечник–мозг [37]
 ● **Figure 2.** Influence of short-chain fatty acids on gut-brain axis [37]



Примечание. ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, 5-НТ – серотониновый 5-НТ рецептор, МСТ – транспортер монокарбоксилата, SMCT – натрий-связанный транспортер монокарбоксилата, FFAR2, FFAR3 – рецепторы свободных жирных кислот 2,3, HCAR2 – рецептор 2 гидроксикарбоновой кислоты, GPR164 – G-белок связанный рецептор 164. GLP-1 (ГПП-1) – glucagon-like peptide-1, GABA (ГАМК) – gamma aminobutyric acid, 5-HT – 5-hydroxytryptamine receptor, MCT – monocarboxylate transporter, SMCT – sodium monocarboxylate transporter, FFAR2, FFAR3 – free fatty acid receptors 2,3, HCAR2 – Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2, GPR164 – G protein coupled receptor 164.

механизмов [39, 40]. В исследовании влияния ацетата и бутирата на жизнеспособность β -клеток поджелудочной железы *in vitro* было выявлено повышение жизнеспособности клеток на 20% под воздействием 1 ммоль ацетата и на 25% под воздействием 1 ммоль бутирата. В основе этого эффекта, предположительно, лежит способность ацетата и бутирата воздействовать на β -клетки на митохондриальном уровне, повышая скорость потребления кислорода, а также подавление синтеза оксида азота NO, участвующего в реакциях окислительного стресса [41].

Повышение уровня плазменного пропионата также было ассоциировано со снижением уровня постпрандиального инсулина [42] и улучшением гликемического профиля [43] посредством улучшения функционирования β -клеток. Положительные эффекты пропионата могут быть связаны с подавлением печеночного глюконеогенеза за счет стимуляции АМФ-активируемой протеинкиназы, независимо от уровня инсулина крови [44].

Пропионат, как и бутират, способствовал снижению массы тела у мышей с ожирением [45, 46]. В аналогичном исследовании свойств ацетата было выяснено, что подкормка мышей с ожирением ацетатом способствовала снижению у них веса и улучшению толерантности к глюкозе [47]. В исследовании Perry et al. ацетат продемонстрировал свое влияние на парасимпатическую нервную систему и способствовал увеличению потребляемой пищи, а также повышению секреции инсулина. Примечательно, что метаболизм ацетата, но не пропионата и бутирата, повышался в толстой кишке и мозге грызунов, употребляющих питание с повышенным содержанием жиров по сравнению с грызунами, употребляющими обычный корм [46].

Трансплантация фекальной микробиоты здоровых пациентов пациентам с метаболическим синдромом проде-

монстрировала улучшение чувствительности тканей к инсулину. Также имеющиеся данные позволяют судить о снижении массы тела и улучшении контроля СД у пациентов, у которых отмечалось повышение продукции КЦЖК [48].

Помимо этого, КЦЖК влияют на метаболизм глюкозы в печени. У мышей, получающих ацетат с пищей, в печени были обнаружены повышенные концентрации гликогена, цитрата и пониженная концентрация ксилулозо-5-фосфата, что предполагает активацию ацетатом глюконеогенеза и инактивацию гликолиза посредством инактивации синтеза глюкозо-2,6-бисфосфата [49].

МОДУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПОСРЕДСТВОМ ПРИМЕНЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН

Положительные эффекты КЦЖК на углеводный обмен, массу тела, а также протективные свойства в отношении других органов и систем человека позволяют рассматривать их как дополнение к терапии СД и элемент профилактики развития осложнений. Таким образом, изменения метаболизма КМ, приводящие к уменьшению общего количества и изменению соотношения важнейших КЦЖК, которые происходят при СД, требуют коррекции. Одним из наиболее доступных методов регуляции метаболизма КМ является употребление ПВ. Во многих исследованиях приводятся результаты, говорящие об увеличении числа КЦЖК при обогащении рациона пищевыми волокнами.

В исследовании M. Velazquez et al. человеческой фекальной микрофлоры *in vitro* было продемонстрировано, что общая продукция КЦЖК при добавлении ЧГГК за 24 часа увеличилась в 9 раз (с $5,9 \pm 0,06$ мг/мл до $54,6 \pm 0,7$ мг/мл), что в 2–4 раза превышает результат

других 8 пребиотиков, участвовавших в исследовании. В первые 12 ч количество бутирата возросло в рекордные 17 раз, что также превысило в 2–4 раза подобную эффективность других пребиотиков. Уровень пропионата увеличился за 24 ч с $1,9 \pm 0,2$ мг/мл до $19,8 \pm 0,03$ мг/мл [50].

В исследовании этого же вида ПВ Takagi et al. также наблюдалось увеличение синтеза КЦЖК у крыс, употребляющих ЧГГК: уровень ацетата у них составлял 32,6 ммоль/г, по сравнению с 21,5 ммоль/г в контрольной группе; пропионата – 10,8 ммоль/г против 6,13 ммоль/г в контрольной группе и бутирата 3,55 ммоль/г, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял 1,70 ммоль/г [51].

Представителем ЧГГК на российском рынке является экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльничкового (*Cyamopsis tetragonoloba*) – ОптиФайбер.

Большинством населения рекомендация по употреблению ПВ соблюдается в недостаточной степени. Это связано с плохой переносимостью большинства продуктов, содержащих ПВ, а также тем, что для получения рекомендованного количества ПВ необходимо употребить в пищу большое количество содержащих ПВ продуктов, что дорого и не всегда удобно. Прием ПВ в виде порошка ОптиФайбер упрощает задачу по ежедневному употреблению необходимого количества ПВ. Кроме того, ОптиФайбер не обладает побочными эффектами и не вызывает газообразования и вздутия живота, в отличие от большинства продуктов, содержащих ПВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительное влияние КЦЖК на течение СД складывается из их метаболических, иммунных и протективных в отношении β -клеток свойств. Во многих исследованиях на грызунах и *in vitro* назначение КЦЖК сопровождалось положительной динамикой в отношении гликемии, инсулинорезистентности, массы тела, а также липидного профиля. Однако изменение состава КМ и, как следствие, ее метаболизма при СД не только снижает положительное влияние основных метаболитов микробиоты, но еще и сопровождается образованием других метаболитов, ухудшающих течение диабета. Пищевые волокна могут рассматриваться как действенный способ модуляции измененного при СД метаболизма КМ. Высокую эффективность в этом отношении продемонстрировал препарат ЧГГК ОптиФайбер. Применение ОптиФайбер может решить проблему недостаточного употребления ПВ населением в связи с его доступностью, безопасностью и отсутствием побочных эффектов. Исследования, которыми мы на данный момент располагаем, демонстрируют эффективность модуляции метаболизма КМ в улучшении течения СД. Изучение воздействия КЦЖК на звенья патогенеза СД имеют большой потенциал в отношении выявления мощного дополнения к лекарственной терапии СД и модификации образа жизни.

Поступила / Received 18.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.11.2022
Принята в печать / Accepted 09.12.2022

Список литературы / References

- Ардатская М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета. *РМЖ*. 2020;(12):24–29. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/48d/24-29.pdf>.
- Ardatskaya M.D. Role of dietary fiber in correcting microbiota disorders and maintaining immunity. *RMJ*. 2020;(12):24–29. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/48d/24-29.pdf>.
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойроткина О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):299–306. <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
- Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oynotkinova O.S. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(3):299–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойроткина О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10): 97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>.
- Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oynotkinova O.S. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(10):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболитическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2015;(40):12–34. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-40-12-34>.
- Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Y. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(40):12–34 (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-40-12-34>.
- Kolodny O., Schulenburg H. Microbiome-mediated plasticity directs host evolution along several distinct time scales. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2020;375(1808):20190589. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0589>.
- Покровская Е.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Обзор литературы. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):253–262. <https://doi.org/10.14341/DM10194>.
- Pokrovskaya E.V., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):253–262 (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10194>.
- Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H., Louis P., Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4):289–306. <https://doi.org/10.4161/gmic.19897>.
- Ардатская М.Д. *Клиническое применение пищевых волокон*. М.: 4ТЕ Арт; 2010. 48 с. Режим доступа: <http://www.medbiopharm.ru/sp/Ardatskaya-pv-metodichka.pdf>.
- Ardatskaya M.D. *Clinical use of dietary fiber*. Moscow: 4TE Art; 2010. 48 p. (In Russ.) Available at: <http://www.medbiopharm.ru/sp/Ardatskaya-pv-metodichka.pdf>.
- Тлюстangelova P.K., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *РМЖ*. 2019;(10):31–35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_korotkocpepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov.
- Tlyustangelova R.K., Dolinniy S.V., Pshenichnaya N.Yu. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. *RMJ*. 2019;(10):31–35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_korotkocpepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov.
- Ардатская М.Д. *Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения*. М.: Форте принт; 2014. 64 с. Режим доступа: http://www.dralfalkpharma.ru/Zacofalk_2014.pdf.
- Ardatskaya M.D. *Butyric acid and inulin in clinical practice*. Moscow: Forte print; 2014. 64 p. (In Russ.) Available at: http://www.dralfalkpharma.ru/Zacofalk_2014.pdf.
- Егшатын Л.В., Кушханашкова Д.А., Ермилова Е.С., Аскерханов Р.Г. Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций. *Эндокринная хирургия*. 2019;13(1):5–16. <https://doi.org/10.14341/serg10112>.
- Egshatyan L.V., Kushkhanashkova D.A., Ermilova E.S., Askerkhanov R.G. Gut microbiota in obese patients and after bariatric surgery. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):5–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg10112>.
- Fuller R., Perdigon G. *Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health*. Blackwell Publishing; 2003. 290 p. <https://doi.org/10.1002/9780470774595>.
- Midtvedt A.C., Midtvedt T. Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;15(4):395–403. <https://doi.org/10.1097/00005176-199211000-00005>.
- Charney A.N., Micic L., Egnor R.W. Nonionic diffusion of short-chain fatty acids across rat colon. *Am J Physiol*. 1998;274(3):G518–24. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.3.G518>.
- Harig J.M., Soergel K.H., Barry J.A., Ramaswamy K. Transport of propionate by human ileal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol*. 1991;260(5Pt1):G776–82. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1991.260.5.G776>.
- Nedjadi T., Moran A.W., Al-Rammahi M.A., Shirazi-Beechey S.P. Characterization of butyrate transport across the luminal membranes of equine large intestine. *Exp Physiol*. 2014;99(10):1335–1347. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.077982>.

17. Yoshikawa T., Hill T.E., Yoshikawa N., Popov V.L., Galindo C.L., Garner H.R. et al. Dynamic innate immune responses of human bronchial epithelial cells to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008729>.
18. Hu J., Lin S., Zheng B., Cheung P. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(8):1243–1249. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1245650>.
19. Stumpff F. A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids. *Pflugers Arch*. 2018;470(4):571–598. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2105-9>.
20. Boets E., Deroover L., Houben E., Vermeulen K., Gomand S.V., Delcour J.A., Verbeke K. Quantification of In Vivo Colonic Short Chain Fatty Acid Production from Inulin. *Nutrients*. 2015;7(11):8916–8929. <https://doi.org/10.3390/nu7115440>.
21. Priyadarshini M., Wicksteed B., Schiltz G.E., Gilchrist A., Layden B.T. SCFA Receptors in Pancreatic β Cells: Novel Diabetes Targets? *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(9):653–664. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.011>.
22. Hamer H.M., Jonkers D., Venema H., Vanhoutvin S., Troost F.J., Brummer R.J. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>.
23. Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermuelen K., De Preter V. et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: A stable isotope study. *J Physiol*. 2017;595(2):541–555. <https://doi.org/10.1113/JP272613>.
24. Lê K.-A., Li Y., Xu X., Yang W., Liu T., Zhao X. et al. Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population. *Front Physiol*. 2013;3(4):496. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00496>.
25. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066–9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
26. Harbison J.E., Roth-Schulze A., Giles L.C., Tran C.D., Ngui K.M., Penno M.A. et al. Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: A prospective cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):574–583. <https://doi.org/10.1111/pedi.12865>.
27. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151–1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>.
28. Adachi K., Sugiyama T., Yamaguchi Y., Tamura Y., Izawa S., Hijikata Y. et al. Gut microbiota disorders cause type 2 diabetes mellitus and homeostatic disturbances in gut-related metabolism in Japanese subjects. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;64(3):231–238. <https://doi.org/10.3164/jcbs.18-101>.
29. Cani P.D., Everard A., Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):935–940. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.008>.
30. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen S., Falony G., Chatelier E.L., Sunagawa S. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
31. Sohail M., Althani A., Anwar H., Rizzi R., Marey H.E. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;9631435. <https://doi.org/10.1155/2017/9631435>.
32. Tilg H., Moschen A. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*. 2014;63(9):1513–1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>.
33. Gao Z., Yin J., Zhang J., Ward R.E., Martin R.J., Lefevre M. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009;58(7):1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>.
34. Zhang L., Du J., Yano N., Wang H., Zhao Y.T., Dubielecka P.M. et al. Sodium Butyrate Protects Against High Fat Diet-Induced Cardiac Dysfunction and Metabolic Disorders in Type II Diabetic Mice. *J Cell Biochem*. 2017;118(8):2395–2408. <https://doi.org/10.1002/jcb.25902>.
35. Li Z., Yi C.X., Katiraei S., Kooijman S., Zhou E., Chung C.K. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018;67(7):1269–1279. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314050>.
36. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Dachary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
37. Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol*. 2020;(11):25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
38. Marino E., Richards J., McLeod K.H., Stanley D., Yap Y.A., Knight J. et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat Immunol*. 2017;18(5):552–562. <https://doi.org/10.1038/ni.3713>.
39. Danobeitia J.S., Chlebeck P.J., Shokolenko I., Ma X., Wilson G., Fernandez L.A. Novel fusion protein targeting mitochondrial DNA improves pancreatic islet functional potency and islet transplantation outcomes. *Cell Transpl*. 2017;26(11):1742–1754. <https://doi.org/10.1177/0963689717727542>.
40. Modak A.M., Datar S.P., Bhonde R.R., Ghaskadbi S.S. Differential susceptibility of chick and mouse islets to streptozotocin and its co-relation with islet antioxidant status. *J Comp Physiol B*. 2007;177(2):247–257. <https://doi.org/10.1007/s00360-006-0126-3>.
41. Hu S., Kuwabara R., de Haan B.J., Smink A.M., de Vos P. Acetate and Butyrate Improve β -cell Metabolism and Mitochondrial Respiration under Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1542. <https://doi.org/10.3390/ijms21041542>.
42. Vetrani C., Costabile G., Luongo D., Naviglio D., Rivellesse A.A., Riccardi G., Giacco R. Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016;32(2):217–221. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.006>.
43. Chambers E., Viardot A., Psichas A., Morrison D.J., Murphy K.G., Zac-Varghese S.E.K. et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2014;64(11):1744–1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>.
44. Yoshida H., Ishii M., Akagawa M. Propionate suppresses hepatic gluconeogenesis via GPR43/AMPK signaling pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2019;672(2):108057. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.07.022>.
45. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-Arisoylu M., Lizabra B., Cerdan S., Brody L. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5(5):3611. <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>.
46. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534(7606):213–217. <https://doi.org/10.1038/nature18309>.
47. Yamashita H., Fujisawa K., Ito E., Idei S., Kawaguchi N., Kimoto M. et al. Improvement of Obesity and Glucose Tolerance by Acetate in Type 2 Diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(5):1236–1243. <https://doi.org/10.1271/bbb.60668>.
48. Kootte R.S., Levin E., Salojärvi J., Smits L.P., Hartstra A.V., Udayappan S.D. et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611–619. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>.
49. Fushimi T., Tayama K., Fukaya M., Kitakoshi K., Nakai N., Tsukamoto Y., Sato Y. The efficacy of acetic acid for glycogen repletion in rat skeletal muscle after exercise. *Int J Sports Med*. 2002;23(3):218–222. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23172>.
50. Velazquez M., Davies C., Maret R., Slavin J.L., Feirtag J.M. Effect of oligosaccharides and fibre substitutes on short-chain fatty acid production by human faecal microflora. *Anaerobe*. 2000;6(2):87–92. <https://doi.org/10.1006/anae.1999.0318>.
51. Takagi T., Naito Y., Higashimura Y., Ushiroda C., Mizushima K., Ohashi Y. et al. Partially hydrolysed guar gum ameliorates murine intestinal inflammation in association with modulating luminal microbiota and SCFA. *Br J Nutr*. 2016;116(7):1199–1205. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003068>.

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Кочина Анна Сергеевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; anna_kochina@mail.ru

Короткова Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; tantisha@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Anna S. Kochina, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; anna_kochina@mail.ru

Tatiana N. Korotkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; tantisha@gmail.com

Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

А.Ф. Вербовой[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>, diabet@samtel.ru

Н.И. Вербовая, diabet@samtel.ru

Ю.А. Долгих, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yulyadoll@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Распространенность сахарного диабета (СД) в нашей стране достаточно велика. При этом большая часть приходится на СД2. Данная патология характеризуется достаточно высокой инвалидизацией и смертностью. Основной причиной летальных исходов при СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания – около 52,0%. Важной причиной развития и прогрессирования этих осложнений является отсутствие компенсации диабета, что является в настоящее время серьезной проблемой. Так, по статистике, в России доля компенсированных пациентов с СД2 с уровнем гликированного гемоглобина менее 7,0% составляет лишь чуть больше половины всех больных. Причинами недостаточной компенсации заболевания могут быть такие факторы, как отсутствие обучения пациентов и самоконтроля, а также низкая приверженность пациента к соблюдению правил приема сахароснижающих препаратов. Использование пролонгированных форм препаратов, а также комбинированных лекарственных средств повышает приверженность пациентов к терапии. Среди таблетированных лекарственных средств для лечения СД2 наиболее часто назначаемыми препаратами являются метформин и производные сульфонилмочевины (СМ). Совместное назначение этих групп препаратов улучшает гликемический контроль пациентов. Существуют лекарственные средства, содержащие фиксированные комбинации метформина и производных СМ. Например, препарат, содержащий 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина, а также препарат с более высокой дозой метформина в двух комбинациях: 2,5 мг глибенкламида и 500 мг метформина и 5 мг глибенкламида и 500 мг метформина, а также препарат в качестве производного СМ, содержащий 2 мг глимепирида и 500 мг метформина. Такие дозировки являются удобными для приема пациентов и дальнейшего титрования, а также имеют низкий риск гипогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, метформин, глибенкламид, глимепирид

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2022;16(23):199–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-199-204>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fixed combinations of hypoglycemic drugs in the treatment of patients with type 2 diabetes

Andrey F. Verbovoy[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>, diabet@samtel.ru

Nelly I. Verbovaya, diabet@samtel.ru

Yulia A. Dolgikh, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yulyadoll@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

The prevalence of diabetes mellitus (DM) in our country is quite high. Most of them are type 2 diabetes. This pathology is characterized by a rather high disability and mortality. The main cause of deaths in type 2 diabetes are cardiovascular diseases – about 52.0%. An important reason for the development and progression of these complications is the lack of compensation for diabetes, which is currently a serious problem. Thus, according to statistics in Russia, the proportion of compensated patients with type 2 diabetes with a glycated hemoglobin level of less than 7.0% is only slightly more than half of all patients. The reasons for insufficient compensation of the disease may be such factors as the lack of patient education and self-control, as well as the patient's low adherence to compliance with the rules for taking hypoglycemic drugs. The use of prolonged forms of drugs, as well as combined drugs, increases the adherence of patients to therapy. Among oral medications for the treatment of type 2 diabetes, the most commonly prescribed drugs are metformin and sulfonylurea (SM) derivatives. The joint appointment of these groups of drugs improves glycemic control of patients. There are drugs containing fixed combinations of metformin and SM derivatives. For example, containing 2.5 mg/tab of glibenclamide and 400 mg/tab of metformin, and 2.5 mg/tab of glibenclamide and 500 mg/tab of metformin and 5 mg/tab of glibenclamide and 500 mg/tab of metformin, as well, containing 2 mg/tab of glimepiride and 500 mg/tab metformin. Such dosages are convenient for patient intake and further titration, also have a low risk of hypoglycemia.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, metformin, glibenclamide, glimepiride

For citation: Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A. Fixed combinations of hypoglycemic drugs in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):199–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-199-204>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в нашей стране насчитывают более 4,7 млн больных, страдающих сахарным диабетом (СД), из них подавляющее большинство пациентов (92,5%) – это лица с СД2, численность которых составляет более 4,43 млн. При этом отмечается постепенное увеличение заболеваемости СД2 [1]. Данная патология характеризуется достаточно высокой инвалидизацией и смертностью. Так, смертность среди лиц с СД2 составляет 93,9 человек на 100 тыс. населения. Следует отметить, что средняя продолжительность диабета до момента смерти относительно невысока и составляет всего 11,4 года. Основная причина летальных исходов при этом типе СД приходится на сердечно-сосудистые заболевания – около 52,0% [1]. Важной причиной развития и прогрессирования этих осложнений является отсутствие компенсации диабета, основным критерием которого является гликированный гемоглобин (HbA1c). У большинства взрослых с СД2 данный показатель должен быть менее 7,0–7,5% в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний [2]. По статистике, в России доля компенсированных пациентов с СД2 с HbA1c менее 7,0% составляет 52,1%, т. е. чуть больше половины всех больных, а с HbA1c – от 7 до 7,9–30,7%. В то же время доля некомпенсированных пациентов с уровнем гликированного гемоглобина 8,0–8,9% составила 9,2%, а HbA1c более 9,0% зарегистрирован у 8,0% пациентов [1]. Однако данные цифры не являются точными. Согласно информации Федерального регистра пациентов с СД, исследование HbA1c осуществляется в настоящее время только у 49%, что больше, чем в предыдущие периоды. Это увеличение частоты определения HbA1c обусловлено обращаемостью более активной, а значит, более сохранной и комплаентной части пациентов. Результаты обследования в диамодуле показали, что, когда исследование HbA1c проводится у 100% пациентов, показатели соответствуют целевому уровню лишь у 25–28% больных СД2, что меньше по сравнению с данными регистра [3]. Таким образом, большинство пациентов с диабетом являются некомпенсированными, что ухудшает прогноз у таких пациентов и повышает риск развития осложнений.

ПРИЧИНЫ ОТСУТСТВИЯ КОМПЕНСАЦИИ СД

Существует несколько причин недостаточной компенсации пациентов с СД2. Одной из них является отсутствие обучения пациентов, а также самоконтроля. Согласно клиническим рекомендациям необходимо обучение больных как в дебюте заболевания, так и на всем его

протяжении [4]. Однако, по данным регистра, обучение в Школе для пациентов с СД проходят менее половины больных (46%), а около 32% пациентов с СД2 не проводят самоконтроль [1].

Еще одним важным фактором в достижении адекватного гликемического контроля является приверженность пациента к соблюдению правил приема сахароснижающих препаратов (ССП). У большинства лиц с данным заболеванием (около 76,2% пациентов) используется пероральная сахароснижающая терапия (ПССТ). Из них 44,1% пациентов получают монотерапию одним препаратом, 28,9% – комбинацию из двух ССП, а 3,2% пациентов назначена комбинация трех ССП [1]. Усиление сахароснижающей терапии и назначение еще одного препарата требуется при прогрессировании заболевания. При этом необходимость приема нескольких таблетированных лекарственных средств снижает приверженность к лечению. Это связано с тем, что пациенты с СД2 часто имеют ряд других хронических заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия и другие), по поводу которых также назначается терапия, иногда также несколькими препаратами. Таким образом, пациенту приходится принимать большое количество таблетированных лекарственных средств. Это имеет определенные неудобства, такие как более высокая стоимость многокомпонентной терапии, сложность режима приема и, как следствие, вероятность неправильного применения. Также имеет значение субъективное неприятие больного, что может приводить к некорректному приему лекарственных средств [5]. Результаты исследования DARTS показали, что лишь 30% пациентов твердо придерживаются терапии одним лекарственным препаратом, в то время как при одновременном применении большего количества препаратов и в больших дозах этот показатель составлял менее 13% [6].

Использование пролонгированных форм препаратов, а также комбинированных лекарственных средств повышает приверженность к терапии.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Среди таблетированных лекарственных средств для лечения СД2 наиболее часто назначаемым препаратом является метформин. В монотерапии он используется у 69,5% пациентов. У пациентов, получающих комбинированную ПССТ, этот препарат является также самым распространенным [1]. Снижение HbA1c на фоне его применения составляет в среднем 1,5–2%, при этом степень снижения глюкозы крови связана с ее исходным уровнем до начала лечения [7–9]. Метформин является препаратом

выбора при СД2, т. к. его назначение способствует снижению инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани, а также уменьшению продукции глюкозы печенью за счет подавления глюконеогенеза [2]. Данный препарат оказывает свое влияние не только на углеводный обмен, но и на другие органы и системы. Он имеет кардиопротективные свойства и оказывает положительное действие на липидный обмен, снижая уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [10–12]. Впервые влияние метформина на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СД2 было продемонстрировано в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [12]. В результате данного исследования было обнаружено достоверное уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений на 40% на фоне применения метформина в отличие от лиц, принимавших производные сульфонилмочевины (СМ). Кроме того, метформин на 15% снижает частоту госпитализаций в течение года у больных СД2 и сердечной недостаточностью в сравнении с другими ССП [13]. Также показана способность метформина тормозить агрегацию тромбоцитов и снижать риск образования тромбов [14, 15]. Данный препарат хорошо переносится, а для снижения риска развития побочных эффектов рекомендуется титровать дозу в течение первых нескольких недель приема.

Несмотря на свою эффективность, монотерапия метформином не всегда может привести к достижению целевых уровней показателей гликемического контроля, таких как глюкоза крови натощак и HbA1c. В этом случае необходимо добавление еще одного сахароснижающего препарата. Интенсификация терапии может быть необходима как при прогрессировании заболевания, так и уже в его дебюте. К моменту манифестации СД2 уже около 50% β -клеток теряют свою функциональную активность, что обосновывает назначение комбинированной сахароснижающей терапии для достижения компенсации. По данным O. Phung et al., комбинированная сахароснижающая терапия позволяет добиться более выраженного снижения HbA1c, при этом большее число пациентов может достигнуть компенсации углеводного обмена по сравнению с монотерапией метформином [16].

Второй по назначаемости группой ССП являются производные СМ (27,3% в монотерапии), а их комбинация с метформином является самой распространенной [1]. Причиной такой распространенности является высокая эффективность данной группы препаратов, их низкая стоимость и широкая доступность для пациентов. Такая ПССТ может быть оптимальной для пациентов, которые не хотят переходить на инсулинотерапию или имеют сложности при использовании инсулина [17]. А наличие фиксированных комбинаций препаратов СМ с метформином помогает уменьшить количество таблеток, которые применяет пациент. Это удобнее для больного с СД2 и снижает риск того, что пациент забудет принять препарат, тем самым улучшая приверженность к лечению и его эффективность.

Фиксированная комбинация метформина с производными СМ патогенетически оправдана при СД2. Дело

в том, что при этом заболевании нарушена двухфазная секреция инсулина после приема пищи, которая обеспечивает подавление продукции глюкозы печенью и инсулинстимулированное распределение глюкозы в тканях. При СД2 снижается или отсутствует 1-я фаза стимулированной глюкозой секреции инсулина, причем это сопровождается уменьшением массы β -клеток на 60%. Применение комбинированной терапии метформином и препаратами СМ способствует улучшению как первой, так и второй фазы секреции инсулина. Кроме того, важен уровень секреторного ответа, зависящий от количества высвободившихся гранул инсулина. Этот ответ как раз и усиливается при использовании производных СМ. Препараты этой группы стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Они обладают способностью связываться со специфическими рецепторами на поверхности мембран β -клеток. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации мембран β -клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и быстрому поступлению кальция внутрь этих клеток. Данный процесс приводит к дегрануляции и секреции инсулина в кровь.

Основными представителями этой группы являются препараты второй и третьей генерации: глибенкламид, гликлазид и глимепирид. Каждый из этих препаратов имеет свои особенности.

Глибенкламид. Наиболее выраженный сахароснижающий эффект имеет глибенкламид. Однако известно, что препараты СМ имеют высокий риск гипогликемии, что является негативным моментом при их назначении. Назначение глибенкламида в низкой дозировке в фиксированной комбинации с метформином уменьшает вероятность возникновения гипогликемических состояний при достаточной эффективности такой терапии [18]. Данные ряда работ показали значимое уменьшение уровня HbA1c при применении более низких доз глибенкламида в фиксированной комбинации с метформином, чем при одновременном назначении метформина с глибенкламидом или гликлазидом [18–20]. Кроме того, пациенты, получающие фиксированные комбинации препаратов, лучше соблюдали режим их приема, чем больные, принимающие одновременно два отдельных препарата [18, 21, 22]. Удобной фиксированной комбинацией является сочетание малых доз глибенкламида 2,5 мг и метформина 400 мг или глибенкламида 2,5 мг и метформина 500 мг.

Глимепирид – препарат третьего поколения производных СМ. В отличие от других представителей этой группы у него низкая аффинность к рецептору сульфонилмочевины (SUR) (в 2–3 раза меньше, чем у глибенкламида) и высокая ассоциация и диссоциация (в 2,5–3 и 8–9 раз больше, чем у глибенкламида) при рецепторном взаимодействии [23]. Благодаря данным особенностям происходит более быстрое и кратковременное стимулирующее влияние препарата на секрецию инсулина, а также менее прочное взаимодействие с SUR. Это объясняет более низкий риск гипогликемий при применении глимепирида. Кроме того, данный препарат обладает высокой

биодоступностью, которая не зависит от приема пищи, а также большим периодом полувыведения, что позволяет принимать данный препарат всего один раз в сутки. Глимепирид может применяться у пациентов со сниженной функцией почек, т. к. его метаболизм происходит в печени. По данным ряда работ, фармакокинетика не различалась у пациентов с сохранной и нарушенной функцией почек [24–26]. Добавление глимепирида к метформину значительно улучшает компенсацию углеводного обмена у пациентов с СД2 [22]. По данным A. Pareek et al., применение комбинации этих препаратов является эффективным методом лечения пациентов с неадекватным контролем на фоне монотерапии препаратами СМ или метформин. Такая терапия обеспечивает хороший гликемический контроль с лучшим профилем переносимости [27]. В двойном слепом проспективном многоцентровом исследовании проводилось сравнение эффективности комбинации «глимепирид/метформин» и «глибенкламид/метформин» у больных с СД2, не достигших компенсации заболевания на монотерапии метформином или глибенкламидом. В результате у пациентов, принимающих комбинацию «глимепирид/метформин», уровень HbA1c через 12 мес. от начала терапии был ниже, а доля пациентов, достигших целевых значений показателей гликемии, в этой группе была в 1,7 раза выше, чем в группе пациентов, которым была назначена комбинация «глибенкламид/метформин». При этом частота гипогликемий была больше в группе глибенкламида/метформина по сравнению с группой глимепирида/метформина (28,9 и 17,1% соответственно). Таким образом, комбинация «глимепирид/метформин» продемонстрировала более высокую эффективность, чем «глибенкламид/метформин», в достижении целей гликемического контроля с меньшим количеством гипогликемических событий у пациентов с неконтролируемым СД2 [28]. В исследовании ESCALATION была показана эффективность добавления глимепирида в условиях реальной клинической практики пациентам с СД2, которые не достигли компенсации на фоне терапии ингибитором дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в комбинации с метформином. В рамках данного исследования использовались различные схемы назначения: 3-компонентная терапия метформин + иДПП-4 + глимепирид (54,5% пациентов), 2-компонентная терапия метформин + глимепирид (34,4% пациентов), а также в других комбинациях препаратов (11,1% пациентов). Независимо от выбранной схемы лечения, изменение терапии приводило к улучшению гликемического контроля при отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии [29].

Гликлазид – препарат из группы производных СМ второго поколения. Преимуществом данного препарата является его способность уменьшать риски микро- и макрососудистых осложнений, что подтверждают результаты исследования ADVANCE. Так, были продемонстрированы нефропротективные свойства оригинального гликлазида МВ. Его использование способствовало предупреждению прогрессирования диабетической нефропатии и снижению риска впервые возникшей микро- и макроальбуминурии. Также было показано, что раннее назначение

сахароснижающей терапии на основе гликлазида МВ характеризуется снижением числа случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности [30]. В ходе того же исследования ADVANCE было выявлено протективное влияние гликлазида МВ на сердечно-сосудистую систему. Отмечено снижение сочетанного исхода основных макро- и микрососудистых событий на 10% [31]. Позже исследование STENO-2, в ходе которого наблюдение проводилось более 13 лет, также подтвердило безопасность гликлазида МВ в отношении сердечно-сосудистой системы. Результаты этого исследования показали, что гликлазид МВ на 59% уменьшал риск развития сердечно-сосудистых осложнений, риск смерти от всех причин – на 46%, а смерти от сердечно-сосудистых событий – на 57% [32]. Положительное действие данного препарата в отношении сосудистых осложнений диабета объясняется его антиоксидантными и вазопротективными свойствами. Они обусловлены тем, что химическая структура гликлазида МВ содержит азобициклооктановую группу. Причем этот эффект не зависит от сахароснижающего действия [33].

Гликлазид МВ имеет низкий риск гипогликемии при титрации до максимальной дозы, что также является положительным моментом [34].

Эффективность и безопасность гликлазида МВ сравнивалась с иДПП-4, в частности с ситаглиптином. Показано, что добавление к монотерапии метформином как ситаглиптина, так и гликлазида МВ одинаково приводит к эффективному контролю глюкозы крови, при этом у пациентов не было зафиксировано тяжелых гипогликемических состояний [35]. В зарубежных работах была отмечена более высокая эффективность гликлазида МВ по сравнению с ситаглиптином [36], а также с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа и тиазолидиндионами [37]. Таким образом, гликлазид МВ является высокоэффективным и безопасным препаратом, а лекарственная форма с пролонгированным/модифицированным высвобождением позволяет пациенту принимать препарат всего один раз в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление производных СМ к монотерапии метформином значительно улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2, а наличие фиксированной комбинации этих препаратов позволяет улучшить комплаентность пациентов и тем самым увеличить эффективность лечения.

В Российской Федерации зарегистрированы препараты метформина, производных СМ, а также их фиксированные комбинации различных производителей. Среди них стоит отметить препараты современного отечественного производителя «Канонфарма продакшн», которые производятся по стандартам GMP из субстанций высокого качества с широким рядом различных дозировок, что обеспечивает удобство подбора дозы препарата и его титрацию: Метформин Канон в дозировках 500, 850 и 1000 мг и Метформин Лонг Канон с пролонгированным

высвобождением с дозировками 500, 750 и 1000 мг, а также Глимепирид Канон в дозировках 1, 2 и 4 мг и Гликлазид Канон, таблетки с пролонгированным высвобождением, в дозировках 30 и 60 мг.

Кроме того, существует ряд лекарственных средств, содержащих фиксированную комбинацию производных СМ и метформина. Так, препарат Метглиб содержит в одной таблетке 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина, а Метглиб Форс содержит 2,5 мг глибенкламида и 500 мг метформина. При неэффективности дозы глибенкламида 2,5 мг возможен перевод пациента на прием

препарата Метглиб Форс, в составе которого 5 мг глибенкламида и 500 мг метформина. Кратность приема препарата подбирается индивидуально и составляет обычно 1–2 раза в сутки перед приемом пищи.

Глидика М является комбинированным препаратом, содержащим 2 мг глимепирида и 500 мг метформина. Такая дозировка является удобной для приема пациентов и дальнейшего титрования.



Поступила / Received 28.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022

Принята в печать / Accepted 22.02.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(Suppl. 1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(Suppl. 1):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Серков А.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM12327>.
- Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Serkov A.A., Shestakova M.V., Dedov I.I. et al. Dynamic analysis of glycaemic control parameters in the regions of Russia according to the data of the mobile medical centre (Diamodul) and Federal Diabetes Register. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12327>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. *Сахарный диабет*. 2020;23(2 Suppl.):4–102. <https://doi.org/10.14341/DM12507>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Shamkhalova M.S., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2 Suppl.):4–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12507>.
- Shu A.D. Adherence to osteoporosis medication after patient and physician brief education: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Manag Care*. 2009;15(7):417–424. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589009>.
- Morris A.D. Considerations in assessing effectiveness and costs of diabetes care: lessons from DARTS. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;8(3):32–35. <https://doi.org/10.1002/dmrr.295>.
- Rojas L.B., Gomes M.B. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>.
- Markowicz-Piasecka M., Huttunen K.M., Mateusiak L., Mikiciuk-Olasik E., Sikora J. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Curr Pharm Des*. 2017;23(17):2532–2550. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161201152941>.
- Rena G., Hardie G.G., Pearson E.A. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
- Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Ломонова Т.В., Долгих Ю.А. Метформин – время расширять показания? *РМЖ*. 2021;(2):37–41. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Metformin_vremya_rasshiryaty_pokazaniya/#ixzz7HyWgr6AV.
- Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Lomonova T.V., Dolgikh Yu.A. Metformin: is it time to expand the indications? *RMJ*. 2021;(2):37–41. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Metformin_vremya_rasshiryaty_pokazaniya/#ixzz7HyWgr6AV.
- Древал А.В., Мисникова И.В., Тригolosова И.В., Тишенина Р.С. Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2010;13(2):63–67. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5676>.
- Draval' A.V., Misnikova I.V., Trigolosova I.V., Tishenina R.S. Metformin effects to carbohydrate and lipids metabolism in impaired glucose tolerance patients. *Diabetes Mellitus*. 2010;13(2):63–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5676>.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
- Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab*. 2003;29(4):636–643. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(03\)72786-4](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(03)72786-4).
- McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:713–718. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7202>.
- Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 1997;102(1):99–110. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00353-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00353-1).
- Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):410–417. <https://doi.org/10.1111/dom.12233>.
- Zhang Y., McCoy R.G., Mason J.E., Smith S.A., Shah N.D., Denton B.T. et al. Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? *Diabetes Care*. 2014;37(5):1338–1345. <https://doi.org/10.2337/dc13-1901>.
- Blonde L., Wogen J., Kreilick C., Seymour A.A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide-metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(6):424–431. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00297.x>.
- Duckworth W., Marcelli M., Padden M. et al. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulfonylurea coadministered with metformin to glyburide-metformin tablets. *J Manag Care Pharm*. 2003;9(3):256–262. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2003.9.3.256>.
- Lim P.C., Lim S.L., Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from gliclazide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide-metformin tablets in type 2 diabetes mellitus. *Med J Malaysia*. 2012;67(1):21–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22582544>.
- Cheong C., Barner J.C., Lawson K.A., Johnsrud M.T. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed dose combination products compared with dual therapy among texas medicaid recipients. *Clin Ther*. 2008;30(10):1893–1907. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.10.003>.
- Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L., Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 2001;18(10):828–834. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00582.x>.
- Müller G., Hartz D., Pünter J., Okonomopulos R., Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1994;1191(2):267–277. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(94\)90177-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(94)90177-5).
- Shukla U.A., Chi E.M., Lehr K.H. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(1):30–35. <https://doi.org/10.1345/aph.1C397>.
- Matsuki M., Matsuda M., Kohara K., Shimoda M., Kanda Y., Tawaramoto K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing. *Endocrine Journal*. 2007;54(4):571–576. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k06-052>.

26. Rosenkranz B., Profozic V., Metelko Z., Mrzljak V., Lange C., Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*. 1996;39(12):1617–1624. <https://doi.org/10.1007/s001250050624>.
27. Pareek A., Chandurkar N.B., Salkar H.R., Borkar M.S., Tiwari D. Evaluation of efficacy and tolerability of glimepiride and metformin combination: a multicentric study in patients with type-2 diabetes mellitus, uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin. *Am J Ther*. 2013;20(1):41–47. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181ff7c63>.
28. González-Ortiz M., Guerrero-Romero J.F., Violante-Ortiz R., Wachter-Rodarte N., Martínez-Abundis E., Aguilar-Salinas C. et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2009;23(6):376–379. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.09.002>.
29. Мкртумян А.М. Результаты наблюдательного исследования ESCALATION: особенности применения глимегирида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне терапии ингибитором ДПП-4 в комбинации с метформином. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):30–38. <https://doi.org/10.14341/probl201763131-38>.
30. Mkrtyumyan A.M. The Clinical use of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus, uncontrolled on combination of DPP4-inhibitors and metformin: results of ESCALATION observational study. *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(1):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201763131-38>.
31. Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J., Woodward M., Jun M., Li Q. et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2013;83(3):517–523. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.401>.
32. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
33. Oellgaard J., Gæde P., Rossing P., Persson F., Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int*. 2017;91(9):982–988. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.023>.
34. Katakami N., Yamasaki Y., Hayashi-Okano R., Ohtoshi K., Kaneto H., Matsuhisa M. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(11):1906–1913. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1547-8>.
35. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND. *Сахарный диабет*. 2011;14(3):96–102. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6232>.
36. Shestakova M.V., Vikulova O.K. The results of open observational trial DIAMOND. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(3):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6232>.
37. Аметов А.С., Бутаева С.Г. Комбинированная сахароснижающая терапия: иДПП-4 в сравнении с сульфонилмочевинной. *Эндокринологи: новости, мнения, обучение*. 2018;7(1):76–81. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-00008>.
38. Ametov A.S., Butaeva S.G. Combined hypoglycemic therapy: iDPP-4 in comparison with sulfonylureas. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-00008>.
39. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., Tyrer F., Seidu S., Davies M.J., Khunti K. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(12):2417–2426. <https://doi.org/10.1111/dom.14169>.
40. Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V.A. Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213–1223. <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А.
 Концепция и дизайн исследования – Вербовой А.Ф.
 Написание текста – Долгих Ю.А.
 Сбор и обработка материала – Долгих Ю.А.
 Анализ материала – Долгих Ю.А.
 Редактирование – Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey F. Verbovoy, Yulia A. Dolgikh
 Study concept and design – Andrey F. Verbovoy
 Text development – Yulia A. Dolgikh
 Collection and processing of material – Yulia A. Dolgikh
 Material analysis – Yulia A. Dolgikh
 Editing – Andrey F. Verbovoy, Nelly I. Verbovaya

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
Вербовая Нелли Ильинична, д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; diabet@samtel.ru
Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yulyadoll@mail.ru

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; andrey.verbovoy@rambler.ru
Nelly I. Verbovaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; diabet@samtel.ru
Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yulyadoll@mail.ru

Биосимиляр аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость

С.В. Булгакова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

Е.Н. Саверская², <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, l.saverskaya@mail.ru

Л.А. Шаронова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, l.a.sharonova@samsmu.ru

Ю.А. Долгих¹, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yu.a.dolgikh@samsmu.ru

О.В. Косарева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>, o.v.kosareva@samsmu.ru

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Медицинский институт непрерывного образования Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 125080, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой, его распространенность неуклонно растет во всем мире. Значимость СД обусловлена ранней инвалидизацией и высокой летальностью, в первую очередь от макро- и микрососудистых осложнений СД. В этой связи важнейшим аспектом является адекватная терапия СД, ее своевременная интенсификация с целью достижения оптимального индивидуального уровня гликемического контроля. При наличии СД 1-го типа всем пациентам показана инсулинотерапия препаратами короткого и длительного действия. При СД 2-го типа в случае невозможности адекватного контроля гликемии таблетированными препаратами также необходимо добавление базального инсулина. Терапия СД требует значительных затрат здравоохранения как в нашей стране, так и во всем мире. Проблему снижения стоимости лекарственной терапии во всех странах мира в настоящее время решают допуском на рынок биоподобных лекарственных препаратов (биосимиляров). 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. Интерес для воспроизведения представляет препарат Инсулин гларгин как один из часто используемых в клинической практике. В настоящее время зарегистрирован биосимиляр инсулина гларгин отечественного производства с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью, иммунной безопасностью, хорошей переносимостью, признанный взаимозаменяемым с оригинальным инсулином гларгин. Показания и противопоказания к применению могут быть экстраполированы на данный препарат без опасений в снижении эффективности и развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, биоаналог, биосимиляр инсулина гларгин, биоэквивалентность

Для цитирования: Булгакова С.В., Саверская Е.Н., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Косарева О.В. Биосимиляр аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. *Медицинский совет.* 2022;16(23):207–214. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biosimilar of analogue of insulin glargine: proven safety, effectiveness, interchangeability

Svetlana V. Bulgakova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

Elena N. Saverskaya², <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, l.saverskaya@mail.ru

Lyudmila A. Sharonova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, l.a.sharonova@samsmu.ru

Yulia A. Dolgikh¹, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Olga V. Kosareva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>, o.v.kosareva@samsmu.ru

¹ Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a global medical and social problem, its prevalence is steadily increasing throughout the world. The significance of DM is due to early disability and high mortality, primarily from macro- and microvascular complications of diabetes mellitus. Adequate therapy and its timely intensification in order to achieve an optimal individual level of glycemic control is an important aspect in this regard. Insulin therapy is indicated for all patients with type 1 diabetes mellitus. In type 2 diabetes the appointment of basal insulin is necessary if it is impossible to adequately control glycemia with oral drugs. Treatment of diabetes all over the world and in our country requires significant healthcare costs. The problem of reducing the cost of drug therapy in all countries of the world is currently being solved by the admission to the market of biosimilar drugs (biosimilars). A biosimilar (biosimilar) medicinal product (biosimilar, biosimilar) is a biological product similar in terms of quality, efficacy and safety to a reference biological medicinal product in the same dosage form and having an identical route of administration.

Insulin glargine is one of the commonly used drugs in clinical practice and is of interest for reproduction. Biosimilar currently registered. This is a biosimilar of domestic production of insulin glargine with proven bio- and therapeutic equivalence, immune safety, good tolerance, recognized as interchangeable with the original insulin glargine. Indications and contraindications for use can be extrapolated to biosimilar without fear of reducing efficacy and the development of adverse events.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, biosimilar, biosimilar of insulin glargine, bioequivalence

For citation: Bulgakova S.V., Saverskaya E.N., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A., Kosareva O.V. Biosimilar of analogue of insulin glargin: proven safety, effectiveness interchangeability. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):207–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой, его распространенность неуклонно растет во всем мире. По данным регистра СД, на 01.07.2022 в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано более 4,5 млн человек с СД 2-го типа (СД2) и почти 275 тыс. пациентов с СД 1-го типа (СД1)¹. Значимость СД обусловлена ранней инвалидизацией и высокой летальностью, в первую очередь от макро- и микрососудистых осложнений СД [1–3].

В этой связи важнейшим аспектом является адекватная терапия СД, ее своевременная интенсификация с целью достижения оптимального индивидуального уровня гликемического контроля. Несомненно, что применение инсулинотерапии в первую очередь ассоциируется с СД1, однако и при СД2 при невозможности адекватного контроля гликемии таблетированными препаратами зачастую необходимо 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 СД1. При этом клиническая инерция в инициации инсулинотерапии у пациентов с СД2, в титрации дозы инсулина у пациентов с любым типом СД оказывает существенное влияние на эффективность достижения целей гликемического контроля в условиях реальной клинической практики [4].

СД является значимой экономической проблемой, неуклонно растет экономическое бремя СД как в странах с высоким, так и низким уровнем дохода. Так, затраты на СД во всем мире на 2015 г. составили 1,31 трлн долл. США, или 1,8% от мирового валового внутреннего продукта (ВВП) [5–7].

По данным Дедова И.И. и соавт. в 2016 г. экономическое бремя СД для РФ составляло в среднем за год на пациента: с СД1 – 81,1 тыс. руб., а на пациента с СД2 – 70,8 тыс. руб. Структура медицинских затрат зависит от типа СД – при СД1 основную часть составляют затраты, обусловленные лечением СД, а при СД2 в равной мере медицинские затраты связаны с лечением СД и его осложнений. Затраты на медикаменты при СД1 составляют 69% медицинских затрат, а затраты на госпитализации – 22%. Ведущими прогностическими факторами роста медицинских затрат при СД является число госпитализаций, наличие у пациента осложнений и использование инсулинотерапии [8].

Основной принцип инсулинотерапии при СД1 – имитация физиологического профиля секреции инсулина у здоровых лиц, которой идеально соответствует интенсифицированная базис-болюсная инсулинотерапия. С появлением аналоговых инсулинов возможности и безопасность инсулинотерапии расширились. Базальные аналоги инсулинов имеют более низкий риск гипогликемии, однократное введение повышает удовлетворенность пациентов терапией. Аналоги инсулина ультракороткого действия позволяют иметь более гибкий режим и рацион питания, что способствует удовлетворенности пациента и более эффективному контролю гликемии. Основным препятствием для их широкого применения является более высокая стоимость [9].

Проблему снижения стоимости лекарственной терапии во всех странах мира в настоящее время решают допуском на рынок биоподобных лекарственных препаратов (биосимиляров) [10, 11]. Так, внедрение биосимиляров инсулина гларгина в первичной медико-санитарной помощи в Великобритании позволило сэкономить 900 тыс. фунтов стерлингов в период с октября 2015 г. по декабрь 2018 г. [12].

Развитие биосимиляров и внедрение их в клиническую практику является важным направлением деятельности национальных систем здравоохранения, позволяющих улучшить доступ пациентов к высокоэффективному лечению [13, 14].

Согласно Положениям о биосимилярах² *биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биосимилья, 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 введения³.

В настоящее время в Международных и Национальных законодательных документах в области исследования, регистрации и обращения лекарственных средств (ЛС)⁴ определены основные термины, касающиеся биоподоб-

² Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» № 475-ФЗ от 27.12.2019. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912280038?index=0&rangeSize=1>.

³ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010 с дополнениями от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"» № 475-ФЗ. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.

⁴ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf - Yandex.Documents; Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. № 89. Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0089/>; European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf - Yandex.Documents.

¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <http://sd.diaregistry.ru/>.

ных препаратов, а также требования к методам и срокам оценки их биоэквивалентности, иммуногенности, эффективности и безопасности [15].

Биологические лекарственные препараты (ЛП) представляют собой нестабильные высокомолекулярные вещества сложной структуры, которые производятся с использованием живых организмов и технологий рекомбинантной ДНК. Поэтому биоподобный ЛП не может являться абсолютной копией своего оригинала. Биосимиляр (биоаналог) обладает высокой степенью сходства с оригинальным (референтным) препаратом, но имеет ряд допустимых отличий, поскольку производится живым организмом. При этом биоаналог не должен иметь клинически значимых отличий с оригинальным биологическим ЛП по эффективности, безопасности и степени чистоты. Естественная вариабельность присуща любым биологическим ЛП и биоаналогам, однако высокие технологии производства и контроля качества⁵ таких лекарств способствуют снижению рисков влияния вариабельности на эффективность и безопасность [15].

При этом биосимиляры следует отличать от дженериков. Дженерики получают с помощью химического синтеза – это относительно простой способ производства. Дженерик – это воспроизведенная копия 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 биоэквивалентности⁶. В связи с этим для дженериков предусмотрена сокращенная процедура регистрации.

В случае с биосимилярами дело обстоит сложнее. С целью регистрации биоаналога в регуляторные органы необходимо предоставить данные физико-химических и биологических характеристик, результаты исследований фармакокинетики (ФК) / фармакодинамики (ФД) и III фазы по оценке эффективности и безопасности. Исследования II фазы для биосимиляров не проводятся, поскольку диапазон доз определяется для оригинального ЛП [15].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ БИОСИМИЛЯРОВ

Биоэквивалентность биосимиляра – достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при применении ЛП, имеющих одно международное непатентованное наименование (МНН), в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения⁷.

Доказательство биоэквивалентности биосимиляра и референтного препарата является крайне важным для определения дальнейшей судьбы воспроизводимого биологического средства. При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции, в том числе у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью функции почек, печени и т. д.) экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата⁸.

Согласно правилам проведения исследований биосимиляров инсулинов, как биологических ЛС, на доклиническом этапе проводят оценку физико-химических характеристик молекулы, включающих аминокислотную последовательность, размер, заряд, изоэлектрическую точку и гидрофобность, посттрансляционные модификации, данные о конформации макромолекул, степень контаминации и виды контаминантов. А также связь с инсулиновым рецептором и рецептором инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), оценивая таким образом метаболическую активность биосимиляра в сравнении с оригинальным препаратом⁹.

Клинический этап исследования посвящен доказательствам терапевтической эквивалентности биосимиляра и референтного (оригинального) препарата. Наиболее чувствительным методом является двойное слепое перекрестное с отмывочной фазой гиперинсулиновое эугликемическое клэмп-исследование (ГЭК) при однократном подкожном введении биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) инсулина. Во время исследования изучаются профили «время – концентрация» и «время – действие», что отражает ФК и ФД препарата¹⁰.

Субъекту исследования производится подкожное введение исследуемого инсулина, после чего осуществляется внутривенное введение 20%-го раствора глюкозы для компенсации гипогликемического эффекта инсулина. В ходе исследования с определенной частотой (обычно каждые 1–5 мин.) измеряют концентрацию глюкозы в венозной крови и корректируют скорость инфузии глюкозы (СИГ; GIR – glucose infusion rate) для удержания уровня глюкозы в крови на постоянном, заранее определенном для конкретного протокола уровне. Параллельно с этим с определенной частотой производится отбор образцов венозной крови для определения концентрации исследуемого инсулина. Таким образом, в результате исследования получают фармакокинетические (концентрация – время) и фармакодинамические (СИГ – время) кривые, которые используют для оценки ФД- и ФК-свойств исследуемого инсулина¹¹. Как правило, во время этого исследования проводится оценка иммуногенности биосимиляра в сравнении

⁸ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: [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) - Yandex.Documents.

⁹ Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. № 89. Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0089/>.

¹⁰ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: [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) - Yandex.Documents; Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. № 89. Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0089/>.

¹¹ Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. № 89. Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0089/>.

⁵ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: [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) - Yandex.Documents.

⁶ Facts about generic drugs. U.S. Food and Drug Administration, 2012. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforconsumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.htm>.

⁷ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: [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) - Yandex.Documents.

с оригинальным препаратом путем определения специфических антител.

Третья фаза исследования посвящена оценке клинической эффективности и безопасности биоподобного инсулина в сравнении с оригинальным препаратом путем проведения рандомизированного многоцентрового клинического исследования длительностью от 26 до 52 нед. с дизайном «non-inferiority», с оценкой количества гипогликемий, доз инсулина, нежелательных явлений (НЯ) при достижении одинаковых целей гликемического контроля. Также оцениваются исходная концентрация и динамика нарастания антиинсулиновых антител (АИА).

Однако доказательство биоэквивалентности не означает, что препарат является взаимозаменяемым. Биоэквивалентность и взаимозаменяемость – не тождественные понятия. Доказательство биоэквивалентности уже существующему оригинальному препарату является «пропуском» для одобрения биосимиляра к клиническому применению¹².

В клиническом аспекте взаимозаменяемость означает, что замена оригинального препарата на биосимиляр не приведет к ухудшению результатов лечения, а все клинические эффекты оригинального препарата будут воспроизведены биоподобным препаратом. Это позволяет с меньшими финансовыми потерями достигать клинических эффектов, сопоставимых с эффектами референтного (оригинального) препарата.

Взаимозаменяемость ЛП определяют регуляторные органы. Так, например, FDA (2019) выпустило руководство по взаимозаменяемости биоаналогов и оригинальных биологических ЛП. Взаимозаменяемость предусматривает возможность замены биологического ЛП без непосредственного участия врача. В руководстве говорится о том, что, если биоаналог у каждого пациента будет приводить

к такому же клиническому результату, что и референтный ЛП, его можно считать взаимозаменяемым¹³. В РФ взаимозаменяемость определяется Министерством здравоохранения РФ на основе заключения комиссии экспертов по проведению экспертизы ЛС о взаимозаменяемости с последующим размещением в специальном перечне Государственного реестра ЛС¹⁴.

Все требования национальных и международных регуляторных органов направлены на соблюдение принципов безопасности и эффективности биоподобных препаратов.

ИНСУЛИН ГЛАРГИН И ЕГО БИОСИМИЛЯРЫ

Безусловно, наибольший интерес для воспроизведения представляют препараты, наиболее востребованные в мировой клинической практике, к таковым ЛП относится инсулин гларгин.

Инсулин гларгин – аналог человеческого инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток. В молекуле инсулина гларгин С-концевой конец В-цепи удлиннен двумя остатками аргинина и заменой аспарагина А21 глицином (рис. 1).

Это увеличивает положительный заряд молекулы и повышает изоэлектрическую точку инсулина с pH 5,4 до нейтральной. В результате инсулин гларгин менее растворим при физиологическом pH и образует преципитаты в месте подкожной инъекции, обеспечивая длительную задержку всасывания и увеличенную продолжительность действия до 24 ч, со значительно сниженной пиковой концентрацией в плазме по сравнению с обычными препаратами длительного действия [16].

Беспиковый предсказуемый профиль его действия позволяет максимально имитировать физиологическую

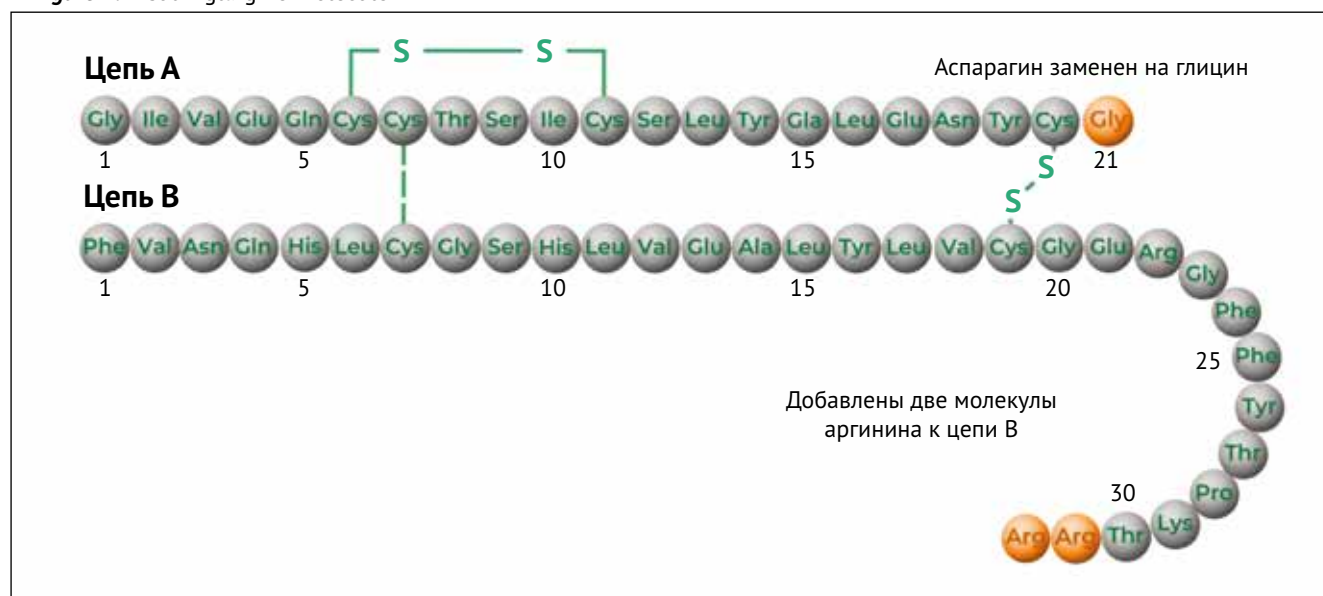
¹² О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 сентября 2020 года № 1360. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74514808>.

¹³ <https://www.fda.gov/media/124907/download>.

¹⁴ О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 сентября 2020 года № 1360. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74514808>.

● **Рисунок 1.** Молекула инсулина гларгин

● **Figure 1.** Insulin glargine molecule



базальную секрецию инсулина¹⁵, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток, по сравнению с базальным инсулином НПХ, позволяя достичь лучшего гликемического контроля.

Метаанализ 9 рандомизированных многоцентровых клинических исследований, проведенных в разные годы в разных странах, по сравнению инсулина гларгин с инсулином НПХ у пациентов с СД2 в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (метформин и/или препараты сульфонилочевин) или прандиальным инсулином в базисно-болюсном режиме, выявил лучшую способность достижения целевых значений HbA1c < 7% с меньшим количеством ночных гипогликемий (RR = 1,32; 1,09, 1,59), а также риск тяжелых гипогликемий на инсулине гларгин (RR = 0,22; 0,05, 1,02) [17].

В сравнении с другими базальными аналогами длительного и сверхдлительного действия, инсулин гларгин оказался сопоставимым как в отношении эффективности, так и безопасности [18]. Эффективность и безопасность инсулина гларгин доказаны в 2 977 исследованиях и освещены в 7 систематических обзорах, представленных в Кокрановской библиотеке¹⁶.

Инсулин гларгин впервые появился на мировом рынке в 2000 г., став наиболее широко используемым базальным инсулиновым аналогом в мире [19]. В РФ инсулин гларгин был зарегистрирован в марте 2003 г. Патент на производство оригинального инсулина гларгин истек в Европе и США в 2014 г. Вслед за этим ряд компаний выпустили биосимиляры инсулина гларгин, зарегистрировав их в странах Евросоюза, Австралии, Японии, Великобритании, США, РФ и странах СНГ.

Компания «Элай Лилли», США, выпустила биосимильяр инсулина гларгин Басаглар®, одобренный в Европе и США в 2014 г. Были проведены исследования, подтверждающие биоэквивалентность, эффективность, а также иммунологическую и клиническую безопасность нового биосимиляра. Исследования показали схожесть ФК и ФД, достижение целевых значений гликемии, частоты гипогликемий, сопоставимость доз в сравнении с оригинальным инсулином Лантус® [20, 21].

Биосимильяр инсулина гларгин Semglee®, произведенный компанией «Mylan Pharmaceuticals Inc», США, был одобрен в Европейских странах в 2018 г. Биоэквивалентность нового биосимиляра оригинальному инсулину гларгин была доказана в ходе двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования ФК и ФД с использованием зугликемического клэмпа с участием 114 пациентов с СД1 [22].

Эффективность и безопасность инсулина Semglee® и референтного инсулина гларгин сравнивались в 52-нед. открытом рандомизированном исследовании III фазы у 588 пациентов с СД1. В ходе исследования не было выявлено клинически значимых различий в уровне снижения HbA1c (исследование «non-inferiority»), всех и ноч-

ных гипогликемий, локальных и генерализованных реакций, иммунобезопасности [23, 24].

У пациентов с СД2 на инсулин Semglee®, в сравнении с инсулином Лантус®, в сочетании с ПССП в ходе 24-нед. многоцентрового рандомизированного исследования была выявлена сопоставимая эффективность в виде снижения HbA1c на 0,60 и 0,66% соответственно, отсутствие различий в частоте гипогликемий, в т. ч. ночных, а также НЯ [25].

Вслед за Европейским медицинским агентством (ЕМА) Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило инсулин Semglee® в 2021 г., признав его не только биоподобным и иммунологически безопасным, но и взаимозаменяемым с оригинальным инсулином гларгин¹⁷.

Это означает, что новый биосимильяр имеет одинаковую с референтным препаратом клиническую эффективность, безопасность, в том числе риск гипогликемий, одинаковые показания и противопоказания к назначению, дозы. Это облегчает работу врачей при переводе на биосимильяр с оригинального препарата, не требуя смены дозы и увеличения частоты самоконтроля¹⁸.

После потери эксклюзивности инсулином Лантус® на территории РФ компания «Герофарм» приступила к разработке и полному циклу производства биосимиляра инсулина гларгин – инсулина РинГлар®, соответствующего требованиям GMP и ISO 9001¹⁹.

Согласно международным и российским требованиям, инсулин РинГлар® прошел строгий процесс одобрения, подтверждающий эквивалентность референтному препарату, а также клиническую эффективность и безопасность.

Сравнение ФК и ФД инсулина РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и оригинального инсулинового аналога гларгин Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) проводилось в 2 центрах ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ.

Это было двойное слепое перекрестное рандомизированное исследование с участием 42 больных СД1 в возрасте 18–65 лет, выполненное согласно европейским и отечественным требованиям к изучению биоаналогичных (биоподобных) ЛП с определением 80–125% границ эквивалентности.

В ходе ГЭК было доказано, что биосимильяр РинГлар® и оригинальный инсулиновый аналог Лантус® имеют сопоставимые фармакокинетический и фармакодинамический профили. Доверительный интервал для геометрических отношений площади под кривой скорости инфузии глюкозы AUC_{GIR0-t} оригинального препарата и РинГлар® составили 85–116%, что подтверждает высокое подобие инсулина РинГлар® оригинальному препарату гларгин (табл., рис. 2).

¹⁷ Generics and biosimilars initiative biosimilars of insulin glargine. Available at: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-insulin-glargine>.

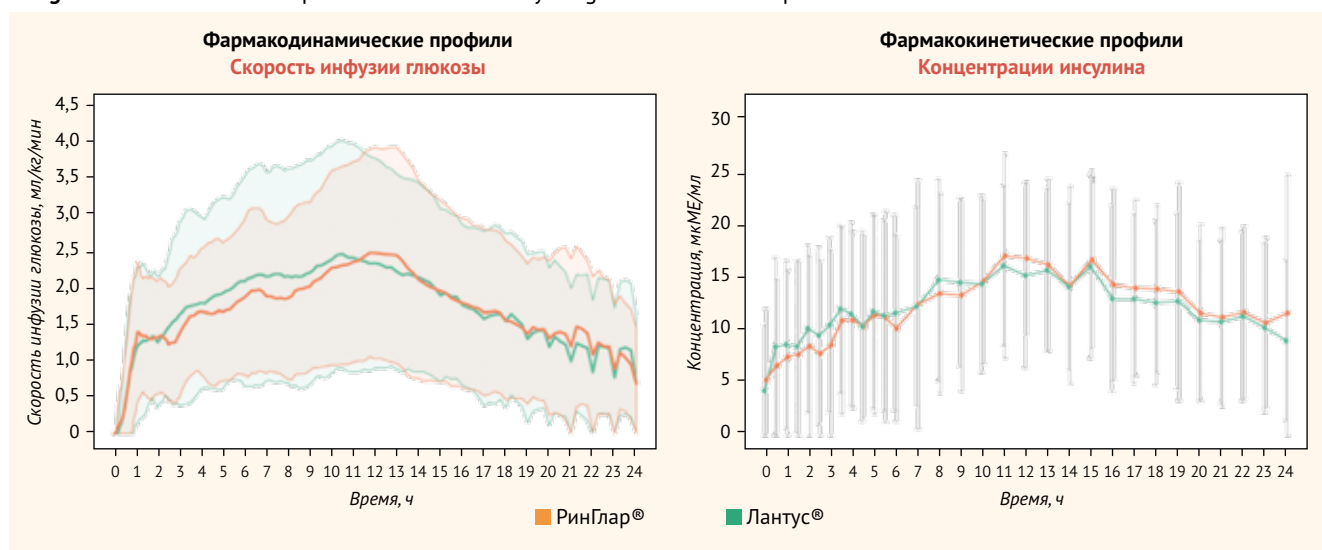
¹⁸ FDA NEWS RELEASE. FDA Approves First Interchangeable Biosimilar Insulin Product for Treatment of Diabetes Availability of Insulin Products Will Help Increase Access and Potentially Lower the Cost of Insulin for People with Diabetes For Immediate Release: July 28, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-interchangeable-biosimilar-insulin-product-treatment-diabetes>.

¹⁹ Опыт ГЕРОФАРМ в области разработки биотехнологических препаратов востребован на международном уровне. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=85083>.

¹⁵ О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 сентября 2020 года № 1360. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74514808/>.

¹⁶ Cochrane library [cited: August 14, 2022]. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/search>.

- **Рисунок 2.** Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов. Результаты оценки эквивалентности
 ● **Figure 2.** Pharmacokinetic parameters of the study drugs. Results of the equivalence assessment



- **Таблица.** Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования биосимиляра инсулина гларгин и референсного препарата

● **Table.** Adverse events observed in the study of insulin glargine biosimilar and reference drug

РинГлар® (n = 42)			Лантус® (n = 42)			p-value
Количество субъектов, n (%)	Количество случаев		Количество субъектов, n (%)	Количество случаев		
11 (26,19)	Легкая	12	9 (21,43)	Легкая	10	1,000*
	Средняя	0		Средняя	0	
	Тяжелая	0		Тяжелая	0	
	Всего	12		Всего	10	

Примечание. * – Точный критерий Фишера

Также в ходе исследования осуществлялся мониторинг НЯ. В группе биосимиляра и в группе оригинального препарата было зарегистрировано 12 и 10 НЯ соответственно. Все НЯ имели легкое течение и только по 2 случая НЯ в каждой группе, по мнению врачей-исследователей, имели определенную связь с введением исследуемых препаратов (табл.) [26].

Таким образом, на основании проведенного двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК и ФД с использованием метода ГЭК у пациентов с СД1 препараты инсулина РинГлар® и Лантус® являются эквивалентными. Сопоставимость данных препаратов также подтверждена на основе полученных данных безопасности.

Следующим этапом изучения биосимилярности инсулина РинГлар® по сравнению с референтным препаратом Лантус® было исследование III фазы, рандомизированное многоцентровое в параллельных группах, активно контролируемое, открытое 26-нед. с участием 180 пациентов с СД1 в возрасте 18–65 лет. Инсулин РинГлар® и инсулин Лантус® вводились 1 раз в день с помощью предварительно заполненной ручки, титрация инсулинов проводилась в течение первых 4 нед. [27].

Главной конечной точкой была оценка иммуногенности как основного критерия безопасности. С этой целью через 26 нед. исследования оценивали динамику концентрации АИА с помощью иммунореактивного метода. Тест оценивался положительным, если концентрация увеличилась более чем на 30% от исходного при исходной концентрации АИА более 10 ИЕД/л.

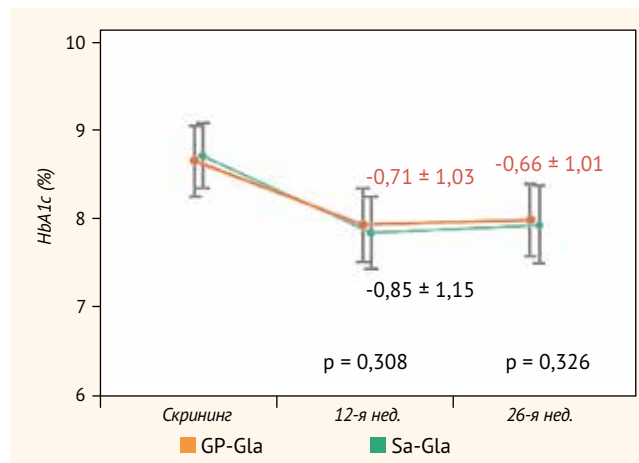
Вторичной конечной точкой была оценка эффективности, которая включала динамику HbA1c на 12-й и 26-й нед., соотношение пациентов, достигших целевых значений HbA1c, установленных индивидуально, согласно клиническим рекомендациям, в конце исследования. Оценивались динамика глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровень гликемии в течение суток при самоконтроле, динамика массы тела, дозы инсулина исходно и в конце исследования, а также оценка удовлетворенностью лечением с помощью стандартных опросников (DTSQs, DTSQc). В ходе исследования проводился мониторинг НЯ, таких как гипогликемии, кетоацидоз, общие аллергические реакции и реакции в области инъекций.

Результаты исследования показали, что нейтрализующие АИА были обнаружены у 17 пациентов в группе инсулина РинГлар® и у 15 пациентов в группе пациентов, получающих инсулин Лантус® ($p = 1,000$). Средняя концентрация АИА к концу исследования составила $4,32 \pm 7,12$ ИЕД/л в группе инсулина РинГлар® и $5,33 \pm 12,11$ ИЕД/л без достоверной динамики по сравнению с исходными результатами.

Снижение HbA1c в группе РинГлар® составило -0,66%, в группе оригинального инсулина гларгина -0,77%, разница была недостоверной ($p = 0,326$) (рис. 3).

Дозы инсулинов, ГПН, результаты гликемического профиля и динамика массы тела были одинаковы в группах биосимиляра и оригинального гларгина. На фоне терапии произошло увеличение удовлетворенностью пациентов лечением без разницы в группах по всем пунктам опросников. НЯ были зарегистрированы у 26,19% пациентов в группе РинГлар®, у 21,43% в группе Лантус®, все они были оценены как легкие.

● **Рисунок 3.** Динамика HbA1c в сравниваемых группах инсулинов РинГлар® и Лантус®
 ● **Figure 3.** Changes in HbA1c levels in the comparable groups of RinGlar® and Lantus® insulins



Примечание. GP-Gla – инсулин РинГлар®, Sa-Gla – инсулин Лантус®.

Таким образом, проведенное исследование, соответствующее всем регуляторным требованиям, продемонстрировало высокое подобие инсулина РинГлар® и референтного препарата, а также безопасность и эффективность обоих инсулинов.

Исследование вошло в систематический обзор и метаанализ, посвященный эффективности и иммуногенной безопасности биосимиляров инсулинов в сравнении с оригинальными препаратами. Учеными из медицинского университета и университетского госпиталя г. Тайбэй, Тайвань, было проанализировано 14 рандомизированных клинических исследований длительностью от 24–26 до 52 нед. с участием 6 188 пациентов из разных стран, результаты которых были ранее опубликованы и представлены в медицинских ресурсах PubMed, Cochrane Library, EMBASE и ClinicalTrials.

Метаанализ показал, что современные биосимиляры инсулиновых аналогов и оригинальные инсулиновые аналоги у пациентов с СД имеют одинаковую сахароснижающую эффективность и иммунологическую безопасность. Имея высокую доказательность, метаанализ подтверждает возможность с уверенностью применять биосимиляры инсулиновых аналогов в клинической практике [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, мировой фармацевтический рынок изменился за последние несколько лет – пандемия коронавируса, утрата патентной защиты на ряд популярных ЛС ожидаемо приведут к росту ценовой конкуренции со стороны биосимиляров [10]. Развитие технологий воспроизводства биологических препаратов наряду с неукоснительным соблюдением международных требований к разработке, производству и одобрению биосимиляров, подтверждающих эквивалентность референтному препарату, а также качество и безопасность воспроизведенного препарата, совершенствование законодательной базы в области оценки безопасности и эффективности биоподобных препаратов позволили создать биосимиляры инсулиновых аналогов с высокой био- и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

Таким препаратом является инсулин РинГлар® – биосимилар инсулина гларгин с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью, иммунной безопасностью, хорошей переносимостью, признанный взаимозаменяемым с оригинальным инсулином гларгин.

Богатый опыт применения инсулина гларгин, показания и противопоказания к применению могут быть экстраполированы на инсулин РинГлар® без опасений в снижении эффективности и развития нежелательных явлений.

Поступила / Received 08.11.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2022
 Принята в печать / Accepted 25.11.2022

Список литературы / References

1. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербовая Н.И. Диабетическая макроангиопатия. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):139–143. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>. Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Verbovaya N.I. Diabetic macroangiopathy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(10):139–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>.
2. Avogaro A., Fadini G.P. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol*. 2019;(291):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.030>.
3. Crasto W., Patel V., Davies M.J., Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431–455. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.005>.
4. Демидов Н.А., Балберова М.А., Анциферов М.Б. Что может повлиять на эффективность базальной инсулинотерапии больных сахарным диабетом 2 типа: анализ результатов реальной клинической практики по данным регистра сахарного диабета. *Фарматека*. 2019;26(14):60–66. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.60-66>. Demidov N.A., Balberova M.A., Antsiferov M.B. What can affect the effectiveness of basal insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: analysis of the results of real clinical practice according to the diabetes register. *Pharmateca*. 2019;26(14):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.60-66>.
5. Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T., Vollmer S. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(6):423–430. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30097-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30097-9).
6. Bommer C., Sagalova V., Heesemann E., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T., Davies J., Vollmer S. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963–970. <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>.
7. Zhang P., Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):404–405. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30100-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30100-6).
8. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатьева В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):30–43. <https://doi.org/10.14341/DM7784>. Dedov I.I., Omelyanovskiy V.V., Shestakova M.V., Avksentieva M.V., Ignatieva V.I. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):30–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7784>.
9. Аринина Е.Е., Рашид М.А. Экономические преимущества использования аналогов инсулина в базис-болюсном режиме терапии сахарного диабета 1-го типа. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2017;5(1):47–51. Режим доступа: https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577. Ekonomicheskie_preimushchestva_ispol_zovaniya_analogov_insulina.pdf. Arinina E.E., Rashid M.A. Economical advantages of insulin analogues use in basal-bolus regimen for the therapy of type 1 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(1):47–51. (In Russ.) Available at: https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577. Ekonomicheskie_preimushchestva_ispol_zovaniya_analogov_insulina.pdf.
10. Дрёмова Н.Б., Соломка С.В. Мировой фармацевтический рынок: тренд-дотчинг. Лабораторная и клиническая медицина. *Фармация*.

- 2022;2(1):56–68. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2022.01.pp.056-068>.
Dremova N.B., Solomka S.V. World pharmaceutical market: trendwatching. Laboratory and Clinical Medicine. *Pharmacy*. 2022;2(1):56–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.14489/lcmp.2022.01.pp.056-068>.
11. 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>.
 12. 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>.
 13. Inotai A., Csanadi M., Petrova G., Dimitrova M., Bochenek T., Tesar T. et al. Patient access, unmet medical need, expected benefits, and concerns related to the uprotation of biosimilars in Eastern European Countries: a survey of experts. *Biomed Res Int*. 2018;(2018):9597362. <https://doi.org/10.1155/2018/9597362>.
 14. Kawalec P., Stawowczyk E., Tesar T., Skoupa J., Turcu-Stolica A., Dimitrova M. et al. Pricing and reimbursement of biosimilars in Central and Eastern European Countries. *Front Pharmacol*. 2017;8:288. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00288>.
 15. Ghosh S., Bose S., Gowda S., Mukhopadhyay P. Biosimilar insulins – What a clinician needs to know? *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):400–406. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_180_19.
 16. Dunn C.J., Plosker G.L., Keating G.M., McKeage K., Scott L.J. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2003;63(16):1743–1778. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363160-00007>.
 17. Rys P., Wojciechowski P., Rogoz-Sitek A., Nieszyński G., Lis J., Syta A., Malecki M.T. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2015;52(4):649–662. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0698-4>.
 18. Rezaei S., Taheri A., Taheri S., Kasirzadeh S., Fatemi B., Sorato M.M. Efficacy and safety of insulin detemir versus glargine in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(6):767–777. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2078700>.
 19. Hilgenfeld R., Seipke G., Berchtold H., Owens D.R. The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care. *Drugs*. 2014;74(8):911–927. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0226-4>.
 20. Linnebjerg H., Lam E.C.Q., Seger M.E., Coutant D., Chua L., Chong C.L. et al. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2226–2233. <https://doi.org/10.2337/dc14-2623>.
 21. Ilag L.L., Deeg M.A., Costigan T., Hollander P., Blevins T.C., Edelman S.V. et al. Evaluation of immunogenicity of compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):159–168. <https://doi.org/10.1111/dom.12584>.
 22. Heise T., Donnelly C., Barve A., Aubonnet P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of proposed biosimilar MYL-1501D with US and European insulin glargine formulations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(4):521–529. <https://doi.org/10.1111/dom.13919>.
 23. Blevins T.C., Barve A., Sun B., Ankersen M. Efficacy and safety of MYL-1501D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: Results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1944–1950. <https://doi.org/10.1111/dom.13322>.
 24. Sun B., Sengupta N., Rao A., Donnelly C., Waichale V., Roy A.S., Ramaswamy S. et al. Similar immunogenicity profiles between the proposed biosimilar MYL-1501D and reference insulin glargine in patients with diabetes mellitus: the phase 3 INSTRIDE 1 and INSTRIDE 2 studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00797-4>.
 25. Blevins T.C., Barve A., Sun B., Raitey Y., Aubonnet P., Muniz R. et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes after 24 weeks: Results of the phase III INSTRIDE 2 study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):129–135. <https://doi.org/10.1111/dom.13495>.
 26. Майоров А.Ю., Драи Р.В., Каронова Т.Л., Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Кокшарова Е.О. и др. Оценка биоподобия препаратов Ринглар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмпа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):304–315. <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
Mayorov A.Y., Drai 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. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):304–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
 27. Karonova T.L., Mosikian A.A., Mayorov A.Y., Makarenko I.E., Zyangirova S.T., Afonkina O.A. et al. Safety and efficacy of GP40061 compared with originator insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. *J Comp Eff Res*. 2020;9(4):263–273. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0136>.
 28. Yang L.J., Wu T.W., Tang C.H., Peng T.R. Efficacy and immunogenicity of insulin biosimilar compared to their reference products: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00944-5>.

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; osteoporosis63@gmail.com

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 125080, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; lsaverskaya@mail.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; la.sharonova@samsmu.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.kosareva@samsmu.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; osteoporosis63@gmail.com

Elena N. Saverskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy with Module of Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; lsaverskaya@mail.ru

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; la.sharonova@samsmu.ru

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara, State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.kosareva@samsmu.ru

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов в аспекте коморбидности и здорового долголетия

Е.А. Трошина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>, troshina@inbox.ru

М.А. Терехова², <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>, terexova@list.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

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

Резюме

На сегодняшний день одни из первых позиций в структуре заболеваемости и смертности занимают неинфекционные заболевания, среди которых различные нарушения эндокринной системы играют решающую роль. Патология эндокринной системы ухудшает течение прочих заболеваний и является значимым неблагоприятным фактором в повышении смертности, в том числе от сердечно-сосудистых катастроф. В структуре эндокринных заболеваний патология щитовидной железы занимает 2-е место, причем за последние десятилетия отмечено увеличение заболеваемости и распространенности патологий щитовидной железы в старших возрастных группах. Тиреоидные гормоны снижают концентрацию холестерина, фосфолипидов и триглицеридов в плазме, при том что количество свободных жирных кислот может увеличиваться. И напротив, снижение секреции тиреоидных гормонов резко увеличивает концентрацию в плазме холестерина и фосфолипидов, а также почти всегда является причиной резкого увеличения отложения жира в печени. При наличии дислипидемии и артериальной гипертензии первичный гипотиреоз можно рассматривать как фактор риска развития атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца, особенно у лиц пожилого возраста. В условиях хронического дефицита йода ряд аутоиммунных факторов может играть существенную роль в развитии зоба. У больных с эндемическим зобом выявляют ферментные дефекты синтеза тиреоидных гормонов, что еще больше стимулирует аутоиммунную агрессию и дегенеративные изменения в щитовидной железе, приводя к постепенному снижению функциональной активности железы – гипотиреозу. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы нередко являются составляющими континуума коморбидности, что требует персонализации их лечения с учетом рисков взаимовлияний различных патологий.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, аутоиммунный тиреоидит, дефицит йода, метаболизм, тиреотропный гормон гипофиза, старение, левотироксин натрия

Благодарности. Исследование выполнено за счет средств госзадания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», Рег. №АААА-А20-120011790180-4.

Для цитирования: Трошина Е.А., Терехова М.А. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов в аспекте коморбидности и здорового долголетия. *Медицинский совет.* 2022;16(23):216–223. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-216-223>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Physiological effects of thyroid hormones in the aspect of comorbidity and healthy longevity

Ekaterina A. Troshina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>, troshina@inbox.ru

Maria A. Terekhova², <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>, terexova@list.ru

¹ National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

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

Abstract

Currently, non-infectious diseases, among which various disorders of the endocrine system play a decisive role, occupy one of the first positions in the structure of morbidity and mortality. Endocrine pathology worsens the course of other diseases and is a significant adverse factor in increasing mortality, including cardiovascular accidents. Thyroid pathology ranks second in the structure of endocrine diseases, and an increase in the incidence and prevalence of thyroid pathology in older age groups has been noted in recent decades. Thyroid hormones reduce the concentration of cholesterol, phospholipids and triglycerides in the plasma, while the amount of free fatty acids may increase. Conversely, decreased secretion of thyroid hormones dramatically increases the plasma concentration of cholesterol and phospholipids, and is almost always the cause of a sharp increase in fat deposition in the liver. In the presence of dyslipidemia and arterial hypertension, primary hypothyroidism can be considered as a risk factor for atherosclerosis and, accordingly, ischemic heart disease, especially in the elderly. In conditions of chronic iodine deficiency, a number of autoimmune factors may play a significant role in goiter development. Patients with endemic goiter reveal enzymatic defects in the synthesis of thyroid hormones, which further stimulates autoimmune aggression and degenerative changes in the

thyroid gland, leading to a gradual decrease in the functional activity of the gland – hypothyroidism. Iodine deficiency and autoimmune diseases of the thyroid gland are often components of a continuum of comorbidity, which requires personalization of their treatment, taking into account the risks of mutual influences of various pathologies.

Keywords: thyroid, hypothyroidism, thyrotoxicosis, autoimmune thyroiditis, iodine deficiency, metabolism, thyroid hormone, aging, levothyroxine sodium

Acknowledgements. The study was funded by the state task “Epidemiological and molecular-cell characteristics of tumor, autoimmune and iodine deficiency thyreopathies as a basis for prevention of complications and personalization of treatment”, Registration: N°AAAA-A20-120011790180-4.

For citation: Troshina E.A., Terekhova M.A. Physiological effects of thyroid hormones in the aspect of comorbidity and healthy longevity. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):216–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-216-223>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, заболевания щитовидной железы (ЩЖ) среди эндокринных нарушений занимают 2-е место после сахарного диабета. В мире прирост числа тиреоидных заболеваний составляет 5% в год. В России у 20–40% населения имеются заболевания ЩЖ, для многих из них характерно нарушение функции (тиреотоксикоз или гипотиреоз). И то и другое в пожилом возрасте приводит как к развитию осложнений, так и к усугублению сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых [1]. 80% заболеваний ЩЖ в России вызваны хроническим дефицитом йода в питании. Вся территория России является йододефицитной и все население страны проживает в регионах с природно-обусловленным дефицитом этого микроэлемента различной степени тяжести [2, 3]. Длительный дефицит йода средней или тяжелой степени приводит к развитию гипотиреоза и его последствий (желчнокаменная болезнь, артриты, остеопороз, анемия, ожирение, утомляемость, сонливость и др.), а также, по некоторым данным, может повышать риски развития рака молочной железы, заболеваний предстательной железы, сердечно-сосудистых патологий [4]. В пожилом возрасте последствия длительного (пожизненного) дефицита йода лежат также в основе усугубления рисков тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера.

Процесс старения представляет собой прогрессирующее накопление различных нарушений в органах и тканях, которые в итоге ведут к утрате физиологического резерва организма в целом. Изменения в нормальном функционировании ЩЖ, непосредственно связанные с процессом старения, особенности лечения тиреоидной дисфункции у пожилых – все это является предметом активного изучения в контексте парадигмы здорового долголетия.

Сегодня убедительно доказано, что с возрастом возможности использования резервов организма для восстановления гомеостаза снижаются, тем не менее существуют психосоциальные, физиологические и генетические факторы, которые способствуют формированию более долгой продолжительности жизни у отдельных лиц. Очевидно, что функциональная активность эндокринной системы имеет не последнюю роль в определении скорости процесса старения. С точки зрения высокой распространенности

в популяции, особого внимания заслуживают заболевания ЩЖ, сопряженные с нарушением ее функции и медикаментозные интервенции, направленные на компенсацию этих функций у лиц старших возрастных групп.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Говоря об основных метаболических эффектах гормонов ЩЖ, нельзя не затронуть вопросы их биосинтеза, тем более что он существенно нарушается в условиях хронического дефицита йода.

Доказано, что для образования тироксина необходим йод, причем в норме требуется, чтобы в организм поступало около 50 мг йода в виде йодидов в течение года, или около 1 мг в нед. Основным источником поступления йода в организм служат продукты питания. Йодиды, попавшие с пищей в желудочно-кишечный тракт, всасываются в кровь, при этом большинство йодидов достаточно быстро экскретируются почками и лишь менее 1/5 избирательно извлекаются из циркулирующей крови клетками ЩЖ и используются для синтеза тиреоидных гормонов [5].

Итак, первой стадией образования тиреоидных гормонов является транспорт йодидов из крови в клетки ЩЖ. Базальная мембрана тиреоцитов обладает специфической способностью «йодного насоса» и активно закачивает йодиды внутрь клеток. В норме концентрация йода в ЩЖ в 30 раз выше, чем в крови, причем при тиреотоксикозе концентрация йода может возрастать в 250 раз по сравнению с концентрацией в крови. Скорость захвата йода ЩЖ зависит от ряда факторов, наиболее важным из которых является концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), который и стимулирует активность йодного насоса.

Тиреоциты синтезируют и секретируют в фолликулы молекулы тиреоглобулина, с молекулярной массой около 335 000. Каждая молекула тиреоглобулина состоит из 70 остатков тирозина, который и является главным субстратом для взаимодействия с йодом при синтезе тиреоидных гормонов (гормоны образуются внутри молекулы тиреоглобулина из аминокислоты тирозина, при этом тиреоглобулин используется в качестве их хранилища в фолликуле).

Важной фазой в образовании гормонов ЩЖ является окисление иона йода, преобразование йодидов в окисленную форму йода, которая связывается с тирозином.

Этот процесс осуществляется ферментом пероксидазой и сопутствующей ему перекисью водорода, которые позволяют системе активно окислять йодиды. Пероксидаза либо расположена в апикальной мембране, либо связана с ней, что обуславливает окисление йода непосредственно у места выхода тиреоглобулина из аппарата Гольджи через клеточную мембрану в депо коллоида. В случаях блокады системы пероксидазы образование гормонов прекращается. Этот механизм лежит в основе действия тиреостатических препаратов. Взаимодействие йода с молекулой тиреоглобулина обозначается как фаза органификации тиреоглобулина. Окисленный йод в тиреоцитах связан с ферментом йодиназой, присутствие которого существенно ускоряет процесс его связывания с тирозином, и во время высвобождения молекулы тиреоглобулина из аппарата Гольджи или секреции ее через апикальную мембрану в фолликул, йод успевает связаться с 1/6 частью молекул тирозина в тиреоглобулине. Сначала тирозин йодируется в монойодтирозин, а затем – в трийодтиронин. Если 1 молекула монойодтирозина объединяется с 1 молекулой дийодтирозина, образуется трийодтиронин, которым предоставлена 1/15 окончательного количества гормонов. В течение последующих нескольких минут, часов и даже дней все больше молекул йодтирозина объединяются друг с другом. Большая же часть продуктов реакции взаимодействия превращаются в тироксин, остающийся частью молекулы тиреоглобулина [4].

ЩЖ способна запасать большие количества гормонов. После их синтеза каждая молекула тиреоглобулина включает до 30 молекул тироксина и несколько молекул трийодтиронина. В этой форме гормоны хранятся в фолликулах в количествах, достаточных для обеспечения нормальных потребностей организма в течение 2–3 мес. Следовательно, если синтез гормонов прекращается, их дефицит может клинически и лабораторно не обнаруживаться на протяжении нескольких месяцев.

Почти 3/4 йодированного тирозина хранятся в виде моно- и дийодтирозина, лишь 1/3 преобразуется путем ферментативного расщепления тиреоглобулина в высвобожденные тироксин и трийодтиронин. Причем от тиреоглобулина отщепляется и йодированный тирозин. Однако он сразу же расщепляется ферментом дейодиназой, не попадая в кровоток, а полученный в ходе этого процесса йод используется для повторного использования при образовании гормонов ЩЖ в ее клетках [6, 7].

Итак, ЩЖ вырабатывает 93% тироксина и 7% трийодтиронина. Однако в следующие несколько дней почти половина тироксина медленно дейодируется, дополнительно образуя трийодтиронин, около 35 мкг в сут., который и обеспечивает биологические эффекты в тканях организма. Попадая в кровь, практически 99% тироксина и трийодтиронина немедленно связываются с белками плазмы крови, синтезируемыми печенью, главным образом с тироксин-связывающим глобулином и в меньшей степени – с тироксин-связывающим преальбумином и альбумином. В связи с высоким сродством к транспортным белкам плазмы крови гормоны ЩЖ, особенно тироксин, поступают в ткани медленно. Так, для поступления

в ткани половины присутствующего в крови тироксина требуется около 6 сут., а для трийодтиронина в связи с его меньшим сродством к белкам плазмы – приблизительно 1 сут. Попадая в клетки, гормоны вновь связываются с белками, причем тироксин – более прочно, чем трийодтиронин. Важно отметить, что гормоны хранятся в самих клетках-мишенях, где они медленно используются в течение нескольких суток или недель [8].

С клинической точки зрения важно (особенно планируя старт заместительной терапии гипотиреоза у пожилых), что тиреоидные гормоны включаются в работу медленно, но обладают большей продолжительностью действия. Так, в течение 2–3 сут. после введения человеку больших доз тироксина существенных изменений скорости обменных процессов не наблюдают, что указывает на длительный латентный период проявления активности тироксина. Как только активность обнаруживается, она начинает нарастать, достигая максимума на 10–12-е сут., а затем снижается. Период полувыведения тироксина составляет приблизительно 15 сут. Некоторые проявления его активности сохраняются до 2 мес. Трийодтиронин начинает действовать в 4 раза быстрее, чем тироксин, латентный период составляет от 6 до 12 ч, максимальная активность в клетках наблюдается на 2-е–3-и сут.

Длительный латентный период может быть объяснен особенностями осуществления функциональных влияний в клетках, присущими гормонам ЩЖ.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Главным эффектом гормонов ЩЖ является активация транскрипции большого количества генов в ядре. Под влиянием тиреоидных гормонов практически во всех клетках организма начинает синтезироваться большое количество ферментов, структурных и транспортных белков и прочих веществ. Внутриклеточные рецепторы имеют большое сродство к трийодтиронину, поэтому более 90% гормонов ЩЖ, связывающихся с рецепторами, являются трийодтиронином.

Рецепторы гормонов ЩЖ прикреплены к нитям ДНК либо расположены поблизости от них. Рецептор тиреоидного гормона обычно образует гетеродимер с ретиноид-Х-рецептором на специфическом фрагменте реагирования тиреоидного гормона на ДНК. Связываясь с тиреоидным гормоном, рецепторы становятся активными и иницируют процесс транскрипции. В результате образуются большие количества различных типов информационных РНК; в последующие несколько минут или часов они расходуются на процессы трансляции с помощью РНК на рибосомах, приводящие к образованию сотен новых внутриклеточных белков [5, 8].

Тиреоидные гормоны увеличивают метаболическую активность практически всех тканей организма. На фоне повышенной секреции гормонов уровень основного обмена может возрастать на 60–100%. Резко возрастает использование различных веществ в энергетических процессах. В то же время, несмотря на стимуляцию тиреоидными гор-

монами синтеза белка, скорость его распада также увеличивается. Повышается мозговая активность, а также активность большинства эндокринных желез организма [9].

Ключевым ферментом, увеличивающим активность под влиянием тиреоидных гормонов, является Na^+/K^+ -АТФ-аза, что ведет к возрастанию транспорта ионов натрия и калия через мембраны клеток в некоторых тканях. Гормоны ЩЖ повышают проницаемость мембран большинства клеток для натрия, активирующую Na^+/K^+ -насос, что опосредованно приводит к увеличению продукции тепла.

Тиреоидные гормоны снижают концентрацию холестерина, фосфолипидов и триглицеридов в плазме, при этом что количество свободных жирных кислот может увеличиваться. И напротив, снижение секреции тиреоидных гормонов резко увеличивает концентрацию в плазме холестерина и фосфолипидов, а также почти всегда является причиной резкого увеличения отложения жира в печени. При наличии дислипидемии и артериальной гипертензии первичный гипотиреоз можно рассматривать как фактор риска развития атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у лиц пожилого возраста [10, 11]. Для гипотиреоза характерно повышение уровня креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, что важно учитывать во избежание гипердиагностики инфаркта миокарда.

Одним из механизмов, с помощью которого тиреоидные гормоны снижают концентрацию холестерина в плазме, является значительное ускорение выведения его с желчью с последующим удалением из организма с фекалиями. Не исключено, что механизм увеличения выведения холестерина с желчью связан с индуцированным тиреоидными гормонами ростом числа рецепторов липопротеинов низкой плотности в клетках печени, ведущим к быстрому извлечению липопротеинов низкой плотности из плазмы с последующим переводом холестерина в желчь гепатоцитами.

Увеличение метаболизма в тканях является причиной более интенсивного потребления кислорода и высвобождения большого количества метаболитов из тканей, чем в норме. Эти изменения приводят к вазодилатации и увеличению кровотока. Особенно возрастает объемный кровоток через сосуды кожи, что связано с необходимостью увеличения теплоотдачи. Вследствие возросшего кровотока сердечный выброс также увеличивается на фоне высоких концентраций гормонов ЩЖ и падает при тяжелой гипофункции ЩЖ [12].

Частота сердечных сокращений возрастает более существенно, чем можно было предположить, исходя из увеличения сердечного выброса, поэтому можно сделать вывод, что гормоны ЩЖ оказывают непосредственное влияние на возбудимость сердца, приводя в итоге к увеличению частоты сердечных сокращений.

Повышение ферментативной активности, вызванное возросшей продукцией гормонов ЩЖ, заметно увеличивает силу сердечных сокращений даже при небольшом избытке продуцируемых гормонов. Это аналогично изменениям силы сокращений при легкой лихорадке или физической нагрузке. Однако при заметных увеличениях продукции гормонов ЩЖ сила сердечной мышцы снижа-

ется вследствие длительно существующего чрезмерно высокого катаболизма белков, что может стать причиной развития сердечной недостаточности на фоне декомпенсации, обусловленной возросшей нагрузкой на сердце при увеличении сердечного выброса [12, 13]. Усугублять течение существующей ХСН может и некомпенсированный гипотиреоз, вследствие развития повышения жесткости сосудистой стенки, которое существенно влияет на прогноз осложнений у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией¹.

Важным аспектом в контексте обсуждения влияний гормонов ЩЖ на организм является их воздействие на нервную систему. Тиреоидные гормоны увеличивают главным образом скорость мозговых процессов, хотя возможны реакции разобщения. Дефицит гормонов ЩЖ снижает эти функции. В пожилом возрасте клинические проявления этих влияний особенно очевидны и могут выходить на 1-е место клинической картины [14]. При гипертиреозе человек может казаться излишне нервным, обнаруживать психоневротические тенденции, такие как комплекс гневливости, тревожности или параноидальные проявления. Клиническими признаками тиреотоксической энцефалопатии служат: головная боль, эмоциональная лабильность, быстрая психическая истощаемость, неспособность сосредоточиться, нарушение сна.

В связи с активирующим воздействием тиреоидных гормонов на мышцы и центральную нервную систему человек с гипертиреозом часто испытывает постоянную усталость, но ему трудно засыпать вследствие возбуждающего действия тиреоидных гормонов на синаптическую передачу. Следует отметить, что вследствие увеличения количества ферментов под влиянием тиреоидных гормонов возрастает потребность организма в витаминах, поэтому при гиперфункции ЩЖ относительный дефицит витаминов, в т. ч. нейротропных, будет обнаруживаться до тех пор, пока не будут учтены возросшие потребности в витаминах и их адекватное обеспечение.

На фоне лечения тиреостатиками все изменения исчезают, что в некоторых случаях служит дифференциально-диагностическим признаком. Обратная картина характерна для гипотиреоза: апатия, сонливость, снижение памяти – все это имеет место при некомпенсированном гипотиреозе и устраняется на фоне заместительной терапии левотироксином [15].

ГИПОТИРЕОЗ И ТИРЕОТОКСИКОЗ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КОМОРБИДНОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Метаболические эффекты гормонов ЩЖ реализуются в физиологическое или патофизиологическое состояние практически всех органов и систем человеческого организма, в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции ЩЖ, а также в зависимости от компенсации гипоти-

¹ Бычина Е.С. Состояние сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014.

реоза или тиреотоксикоза при помощи лекарственных препаратов, назначенных по показаниям и с учетом основных метаболических влияний тиреоидных гормонов на организм.

Для диагностики нарушений функции ЩЖ достаточно определить уровень тиреотропного гормона гипофиза. Введение скрининга на нарушения функции ЩЖ у лиц пожилого возраста путем периодического диспансерного определения уровня ТТГ в крови является важным, т. к. раннее выявление и своевременная коррекция нарушений позволят избежать серьезных осложнений и существенно снизить финансовые затраты на их лечение, особенно с учетом высокой распространенности тиреоидной патологии.

По данным Росстата, за последние годы растет заболеваемость эндокринными патологиями², в т. ч. отмечается рост заболеваний ЩЖ [3]:

■ Тиротоксикоз: общая распространенность манифестного тиротоксикоза в российской популяции составляет 0,1–2,0%, субклинического – 2–8%.

■ Гипотиреоз: общая распространенность манифестного гипотиреоза в российской популяции составляет 0,2–2,5%, субклинического – 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин.

За последние 5 лет обращает на себя внимание рост узловых форм зоба у пожилых людей с 70,5 до 103,6 случаев на 100 тыс. населения. Средняя заболеваемость в этой группе была 88,5 на 100 тыс. населения, средний ежегодный прирост заболеваемости составил 4%. Также наибольшая заболеваемость тиротоксикозом была установлена у лиц старше 60 лет. Число новых случаев увеличилось с 8,5 до 15,7 на 100 тыс. населения, ежегодный прирост заболеваемости составил 3,4%.

Доказано, что в условиях тяжелого хронического дефицита йода, ряд аутоиммунных факторов может играть существенную роль в развитии зоба. Так, у больных с эндемическим зобом выявляют нарушения как клеточного, так и гуморального иммунитета, а ферментные дефекты синтеза тиреоидных гормонов сопровождаются выделением в кровь аномальных йодированных белков, что еще больше стимулирует аутоиммунную агрессию и дегенеративные изменения в ЩЖ, приводя к постепенному снижению функциональной активности железы – гипотиреозу. Установлено, что уже в начальных стадиях эндемического зоба имеется скрытый или субклинический («химический») гипотиреоз, способствующий дальнейшему росту зоба и формированию узловых форм [16].

Действительно многие эндокринные изменения, особенно носящие субклинические проявления, характерны для достаточно большого количества здоровых пожилых людей и, скорее всего, связаны именно со старением. Особенно четко это видно на примере возрастания частоты субклинического гипотиреоза у пожилых.

За последний 5-летний период в России зафиксирован значительный рост заболеваемости гипотиреозом среди лиц старше 60 лет с 19,2 до 54,7 на 100 тыс. населения, ежегодный прирост составил 11% [3].

По данным многочисленных исследований, с возрастом отмечается тенденция к увеличению уровня ТТГ, при этом достоверной взаимосвязи между этим явлением и неблагоприятными исходами у самых пожилых людей не обнаруживается. ТТГ имеет тенденцию к увеличению с возрастом, более того, это может приводить к некоторому увеличению объема ЩЖ. Как правило, у пожилых Т3 имеет тенденцию к снижению. Не исключено, что низкий уровень Т3 является маркером физиологического возраста. Явных возраст-ассоциированных изменений концентрации свободного Т4 не наблюдается, несмотря на значительные изменения в его метаболизме, связанные со снижением его клиренса. Снижение клиренса Т4 объясняет и особенности дозирования ТТГ при проведении заместительной терапии у пожилых людей [17].

Самой частой причиной развития истинного гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – хроническое заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза, при котором в результате прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с исходом в первичный гипотиреоз. В случае постепенного прогрессирования процесса и усиления лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и деструкции ее фолликулярного эпителия постепенно снижается синтез тиреоидных гормонов.

Формированию манифестного гипотиреоза, развивающегося при максимальной деструкции паренхимы ЩЖ, предшествует фаза субклинического гипотиреоза, протекающая неопределенно долгое время и характеризующаяся наличием сохранной ткани железы на фоне инфильтрации клетками иммунной системы человека [9, 18]. Распространенность АИТ оценить достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. Клиническая картина гипотиреоза значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, а также от возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (КР) всем пациентам с установленным диагнозом манифестного гипотиреоза рекомендуется заместительная терапия. Препаратом выбора для заместительной терапии является левотироксин натрия [19].

В соответствии с КР пациентам пожилого возраста терапию левотироксином натрия рекомендуется начинать с небольших доз с постепенным повышением под контролем уровня ТТГ. Следует учитывать, что распространенность субклинического гипотиреоза у пожилых людей нередко завышена, около 20% субъектов могут иметь ложноположительный диагноз субклинического гипотиреоза, если не используется референсный интервал для ТТГ, который зависит от возраста. Действительно, в норме уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, следовательно, в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ [20, 21].

В целом начальная доза левотироксина у пожилых людей должна быть более низкой, чем у молодых (стартовой дозой левотироксина может быть 25–50 мкг/сут), при этом адекватность терапии следует оценивать не реже

² <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

одного раза в год на предмет возможного снижения дозы по достижении пациентом 60–70-летнего возраста и далее. Целью заместительной терапии гипотиреоза является поддержание нормального обмена веществ. У пожилых допускается уровень ТТГ в пределах, не превышающих значений, характерных для субклинического гипотиреоза (не выше 10 мМЕ/л), а период подбора оптимальной дозы может достигать 6 мес. Лечение гипотиреоза у лиц пожилого возраста проводится в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, основываясь на принципе лучше меньше, чем больше [19–22].

Низкие уровни ТТГ у пожилых людей следует рассматривать как свидетельство гипертиреоза, особенно если речь идет о людях, проживающих в регионах с хроническим дефицитом йода в питании и высокой распространенностью узловых форм зоба. Частота развития гипертиреоза увеличивается по мере старения, неспецифические симптомы (усталость, мышечная слабость, потеря веса, аритмии, остеопороз, прогрессирование деменции) должны насторожить клинициста и стать поводом для оценки функции ЩЖ. «Апатичный гипертиреоз» – термин, применяемый для описания состояния пожилых пациентов с гипертиреозом, у которых проявляются всего несколько признаков болезни [23, 24].

Гипотиреоз и тиреотоксикоз, в том числе субклинические формы, нередко протекают в сочетании с артериальной гипертензией и ИБС, нарушениями ритма сердца, что расценивается как коморбидность, что очень характерно для лиц пожилого возраста [25]. Данные Росстата свидетельствуют, что в многопрофильных стационарах частота коморбидности составляет 94,2%. Наиболее часто встречаются комбинации из 2 и 3 нозологий, но в 2,7% у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно (увеличение ассоциации заболеваний с возрастом).

Цепь последовательной трансформации ЩЖ от диффузного нетоксического до многоузлового токсического зоба представляет собой полный морфогенез йододефицитного зоба. Главным звеном патогенеза эутиреоидного узлового зоба служит относительный недостаток тиреоидных гормонов, имеющий место на фоне йодного дефицита, приводящий к гиперпродукции ТТГ гипофизом с последующей пролиферацией тиреоцитов и накоплением коллоида.

С возрастом в ЩЖ прогрессивно увеличивается число участков, обладающих патологически неравномерным или узловым ростом. Функциональная автономия (ФА) ЩЖ является йододефицитным заболеванием, при котором стойкая патологическая гиперпродукция тиреоидных гормонов обусловлена формированием в ЩЖ автономно функционирующих участков. С годами частота автономных образований в ЩЖ нарастает. Тиреотоксикоз – достаточно распространенный синдром, причем частота его встречаемости **в десятки раз** возрастает с увеличением степени йодного дефицита за счет формирования ФА ЩЖ. Таким образом, в регионах с йодным дефицитом наиболее частая причина тиреотоксикоза – это многоузловой или узловой токсический зоб [9].

У лиц пожилого возраста, имеющих автономные участки в ткани ЩЖ, начало тиреотоксикоза, как правило, воз-

никает на фоне экзогенного введения больших доз йода (контрастные йодсодержащие средства, амиодарон и др.). В последние годы таким провоцирующим фактором могут быть и многочисленные пищевые добавки с йодом, нередко не стандартизированные по его содержанию.

Наиболее важным органом-мишенью при функциональных нарушениях ЩЖ является сердце. Тиреотоксикоз может приводить к тахикардии, наджелудочковым аритмиям, ухудшению течения стенокардии, застойной сердечной недостаточности, а также обострению ранее существовавших заболеваний сердечно-сосудистой системы. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий (ФП) повышен риск тромбоэмболий, и в некоторых случаях такие больные впервые поступают в клинику с явлениями инсульта и других эмболических осложнений. Кроме того, при тиреотоксикозе отмечается склонность к гиперкоагуляции. Лица 60 лет и старше с низким уровнем ТТГ имеют в 3 раза больший риск развития ФП в течение 10 лет, чем лица той же возрастной группы с нормальным уровнем ТТГ, причем даже субклинический тиреотоксикоз у лиц старшей возрастной группы может рассматриваться как значимый фактор риска тромбоэмболических осложнений [26, 27].

Профилактика дефицита йода – это по сути и профилактика тиреоидной автономии со всеми возможными осложнениями тиреотоксикоза. Повсеместное использование йодированной соли является в настоящее время наиболее простым и наиболее эффективным способом коррекции йодного дефицита. Многолетний опыт использования йодированной соли в регионах с йодной недостаточностью убедительно показал, что длительная профилактика в конце концов снижает частоту тиреотоксикоза в популяции прежде всего за счет устранения факторов, приводящих к формированию многоузловых зобов с развитием ФА ЩЖ.

Лечение тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста проводится в соответствии с актуальными КР [28]. Концептуально – выбор средств и методов лечения не зависит от возраста пациента. После проведения радикального лечения заболевания ЩЖ, ставшего причиной тиреотоксикоза (хирургического или радиоiodтерапии) проводится заместительная терапия гипотиреоза левотироксином в соответствии с принципами, применимыми для лиц пожилого возраста и ориентируясь на основные факторы, которые могут влиять на эффективность терапии.

ФАКТОРЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕВОТИРОКСИНА

Следует иметь в виду, что индивидуумы различаются как по силе, так и по характеру реакции на лекарственные средства, а поэтому оптимальные дозы препарата, вызывающие желательные терапевтические эффекты, варьируют у разных больных. Дозы лекарственных средств всегда представлены в диапазоне, в котором они вызывают терапевтические эффекты у большинства больных. Диапазон доз обычно определяется на основании средней потребности взрослого больного и не при всех

обстоятельствах соответствует оптимальному значению. Наиболее важными факторами, влияющими на действие лекарственных средств, являются масса тела, возраст.

Масса тела. Средняя доза левотироксина обычно выражается в микрограммах на 1 кг массы тела либо в общей суточной дозе для взрослого с массой тела от 50 до 100 кг. Однако такое дозирование может быть неадекватным для больных с ожирением, а также для больных с отеками, обезвоженных или истощенных. Фактор питания иногда может иметь значение для метаболизма лекарственных средств, что следует иметь в виду у больных с кахексией и пониженным питанием.

Возраст. Фармакокинетика многих препаратов, в т. ч. левотироксина, изменяется с возрастом. При этом вариабельность чувствительности к левотироксину очень высока у отдельных индивидуумов. У лиц старческого возраста метаболизм лекарственных средств снижен, с возрастом снижается также функция почек. Важно помнить, что снижение элиминации левотироксина приводит к удлинению биологического периода полужизни и пролонгированию действия препарата.

Назначая левотироксин пожилому пациенту, следует учитывать вышеизложенные особенности. Левотироксин – препарат с узким терапевтическим диапазоном. Даже малые различия в уровне циркулирующего тироксина вызывают существенные изменения уровня ТТГ. Небольшие изменения дозы L-T4 могут оказывать клинически значимое влияние, вызывая потенциальный дисбаланс гормонов ЩЖ. Интервал между недостаточным или избыточным дозированием, оцениваемый по уровню ТТГ, невелик и может составлять всего 12,5–25 мкг.

Чтобы избежать опасного повышения уровня препарата в плазме у пожилых коморбидных больных со сниженной элиминацией при нарушении функции печени, почек или сердечно-сосудистой системы, следует снизить его поддерживающие дозы либо за счет уменьшения собственной дозы, либо за счет удлинения интервалов между введением пропорционально удлинению периода их био-

логической полужизни. Так, у препаратов с длинным периодом полужизни (к ним относится левотироксин) колебания концентрации в плазме при состоянии стабильного равновесия менее выражены и их можно использовать через более длительные промежутки времени.

В клинической практике принципиальное значение имеет следующее [19, 29–32]:

■ Цель заместительной терапии левотироксином: стойкое устранение клинических и лабораторных признаков гипотиреоза.

■ Переход на прием другого препарата левотироксина может привести к изменению дозы.

■ Одновременный прием пищи и левотироксина может ухудшить абсорбцию препарата, рекомендовано принимать левотироксин либо за 30–60 мин. до завтрака, либо перед сном (через 3 или более часов после ужина) для оптимального всасывания.

■ Прием левотироксина должен быть отделен от других лекарств (в т. ч. карбонат кальция, сульфат железа) не менее чем на 4 ч.

■ После начала или прекращения приема эстрогенов и андрогенов необходимо определить ТТГ, поскольку может измениться потребность в левотироксине. ТТГ также следует оценивать у пациентов, которые начинают принимать ингибиторы тирозинкиназы, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и пр.

■ При выборе начальной дозы левотироксина следует учитывать вес пациента, мышечную массу, этиологию гипотиреоза, **возраст** и клиническую картину.

■ Терапию следует начинать с полной заместительной дозы или частичной с постепенным увеличением дозы, ориентируясь на уровень ТТГ. Коррекцию дозы следует проводить при значительном изменении массы тела, **старении**, беременности, с оценкой ТТГ через 4–6 нед. после любого изменения дозирования.



Поступила / Received 28.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2022

Принята в печать / Accepted 20.06.2022

Список литературы / References

1. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan C.M., Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>.
2. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. *Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений*. М.: Контин-Принт; 2012. 232 с. Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M., Gerasimov G.A. *Iodine deficiency diseases in the Russian Federation: time of adoption*. Moscow: Konti-Print; 2012. 232 p. (In Russ.)
3. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):21–37. <https://doi.org/10.14341/probl9308>. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Panfilov K.O. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problemy Endocrinologii*. 2018;64(1):21–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl9308>.
4. Tran H.V., Erskine N.A., Kiefe C.I., Barton B.A., Lapane K.L., Do V.T.H., Goldberg R.J. Is low iodine a risk factor for cardiovascular disease in Americans without thyroid dysfunction? Findings from NHANES. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(7):651–656. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.001>.
5. Дедов И.И. *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 832 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>. Dedov I.I. *Endocrinology: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 832 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>.
6. Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035–3043. <https://doi.org/10.1172/JCI60047>.
7. Skelin M., Lucijanić T., Amidžić Klarić D., Rešić A., Bakula M., Liberati-Čizmek A.M. et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther.* 2017;39(2):378–403. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.005>.
8. Ross D.S. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):245–264. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70186-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70186-9).
9. Трошина Е.А. *Зоб*. М.: МИА; 2012. 336 с. Режим доступа: <https://www.mmbook.ru/catalog/endokrinologija/105962-detail>. Troshina E.A. *Goiter*. Moscow: MIA; 2012. 336 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mmbook.ru/catalog/endokrinologija/105962-detail>.
10. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(2):16–21. <https://doi.org/10.14341/CET201410216-21>.

- Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V., Kasakova L.V. The Relationship between TSH Values and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Subclinical Hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2014;10(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/CET201410216-21>.
11. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M., Cappola A.R. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1962–1969. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3047>.
 12. Grais I.M., Sowers J.R. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127(8):691–698. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.009>.
 13. Türemen E.E., Çetinarıslan B., Şahin T., Cantürk Z., Tarkun İ. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2011;58(5):349–354. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-333>.
 14. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2. <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>.
 15. Feller M., Snel M., Moutzouri E., Bauer D.C., de Montmollin M., Aujesky D. et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(13):1349–1359. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13770>.
 16. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А. (ред.). *Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 264 с. Troshina E.A., Nikonova T.V., Svitch O.A. (eds.) *Autoimmune polyglandular syndrome in adults*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 264 p. (In Russ.)
 17. Tabatabaie V., Surks M.I. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(5):455–459. <https://doi.org/10.1097/01.med.0000433055.99570.52>.
 18. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):391–397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>.
 19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. *Гипотиреоз. Клинические рекомендации*. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V., Morgunova T.B. *Hypothyroidism. Clinical guidelines*. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend.
 20. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Гипотиреоз*. М.: РКИ Северо-пресс; 2002. С. 58–112. Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. *Hypothyroidism*. Moscow: RKI Severo press; 2002, pp. 58–112. (In Russ.)
 21. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.R., Celi F.S. et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>.
 22. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гипотиреоз в пожилом и старческом возрасте // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(1):14–18. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz_v_poghilom_istarcheskom_vozraste. Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Hypothyroidism in elderly and senile patients. *RMJ. Medical Review*. 2018;8(1):14–18. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz_v_poghilom_istarcheskom_vozraste.
 23. Stott D.J., McLellan A.R., Finlayson J., Chu P., Alexander W.D. Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism. *Q J Med*. 1991;78(285):77–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1670067/>.
 24. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76–131. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0043>.
 25. Ткачева О.Н., Фролова Е.В., Яхно Н.Н. (ред.) *Гериатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 608 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446225.html>. Tkacheva O.N., Frolova E.V., Yakhno N.N. (eds.) *Geriatrics: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 608 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446225.html>.
 26. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., Hegedüs L., Laurberg P., Kahaly G.J. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149–163. <https://doi.org/10.1159/000438750>.
 27. Chaker L., van den Berg M.E., Niemeijer M.N., Franco O.H., Dehghan A., Hofman A. et al. Thyroid Function and Sudden Cardiac Death: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2016;134(10):713–722. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020789>.
 28. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. *Проблемы Эндокринологии*. 2014;60(6):67–77. <https://doi.org/10.14341/probl201460667-77>. Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Fadeev V.V., Petunina N.A. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):67–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460667-77>.
 29. Perez-Zepeda M.U., Almeda-Valdes P., Fernandez-Villa J.M., Gomez-Arteaga R.C., Borda M.G., Cesari M. Thyroid stimulating hormone levels and geriatric syndromes: secondary nested case-control study of the Mexican Health and Aging Study. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(1):139–145. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00564-7>.
 30. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6).
 31. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3731–3737. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030039>.
 32. Carlé A., Andersen S.L., Boelaert K., Laurberg P. Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):R325–R337. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0276>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Трошина Е.А.
 Написание текста – Терехова М.А.
 Обзор литературы – Терехова М.А.
 Редактирование – Трошина Е.А.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Трошина Е.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina A. Troshina
 Text development – Maria A. Terekhova
 Literature review – Maria A. Terekhova
 Editing – Ekaterina A. Troshina
 Approval of the final version of the article – Ekaterina A. Troshina

Информация об авторах:

Трошина Екатерина Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора – директор Института клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; troshina@inbox.ru
 Терехова Мария Александровна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; terexova@list.ru

Information about authors:

Ekaterina A. Troshina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director - Director of the Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; troshina@inbox.ru
 Maria A. Terekhova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; terexova@list.ru

Эффективность эндометриального скретчинга при лечении бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

С.И. Семенченко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1157-6753>, serg.sem76@gmail.com

А.Э. Каспарова², <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>, anzkasparova@yandex.ru

Л.А. Черус², <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, lcheus@mail.ru

Е.Е. Чёрная², <https://orcid.org/0000-0002-9899-3279>, chyornayaekaterina@yandex.ru

¹ Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

Резюме

Имплантация эмбрионов является ключевым фактором, ограничивающим эффективность вспомогательных репродуктивных технологий, и зависит от качества бластоцисты и восприимчивости эндометрия. Предложены различные методы лечения, направленные на улучшение рецептивности слизистой оболочки матки, в том числе скретчинг эндометрия. При этом основные механизмы, лежащие в основе данного вмешательства, остаются неясными. Более того, не определены оптимальный срок воздействия на слизистую оболочку матки и группы пациенток, в которых оно может оказать положительное влияние. Цель – исследовать основные механизмы и оценить эффективность локального повреждения эндометрия, выполненного в различные сроки перед переносом эмбрионов в программе вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с наличием и отсутствием неудач имплантации в анамнезе на основе анализа научной литературы. Изучены клинические исследования, систематические обзоры и метаанализы в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, издательств Elsevier, Springer, Wiley, на платформах eLIBRARY, Research Gate, в открытых источниках научного и образовательного сегмента сети интернет. Литературный поиск проведен по ключевым словам: скретчинг эндометрия, локальное повреждение эндометрия, неудачи имплантации, рецептивность эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие. Глубина поиска – 20 лет. Основные механизмы влияния скретчинга на повышение рецептивности эндометрия включают децидуализацию, развитие местной воспалительной реакции, а также улучшение синхронизации между слизистой оболочкой матки и перенесенным эмбрионом за счет предупреждения преждевременного созревания эндометрия. Исследования, показавшие положительный эффект локального повреждения слизистой оболочки матки, преимущественно были проведены у пациенток с повторными неудачами имплантации и с осуществлением вмешательства в лютеиновую фазу цикла, предшествовавшего стимуляции. Вместе с тем работы, выполненные в неселективной популяции женщин и не стандартизированные по времени воздействия, в большинстве случаев не выявили преимуществ скретчинга эндометрия. В связи с этим требуется проведение дополнительных качественных рандомизированных контролируемых исследований с большим объемом выборки и четким выделением групп пациентов, для которых данное вмешательство может принести пользу.

Ключевые слова: скретчинг эндометрия, локальное повреждение эндометрия, неудачи имплантации, рецептивность эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Семенченко С.И., Каспарова А.Э., Черус Л.А., Чёрная Е.Е. Эффективность эндометриального скретчинга при лечении бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет*. 2022;16(23):224–230. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-224-230>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of endometrial scratching in infertility treatment with assisted reproductive technologies

Sergey I. Semchenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1157-6753>, serg.sem76@gmail.com

Angelika E. Kasparova², <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>, anzkasparova@yandex.ru

Larisa A. Chegus², <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, lcheus@mail.ru

Ekaterina E. Chernaya², <https://orcid.org/0000-0002-9899-3279>, chyornayaekaterina@yandex.ru

¹ District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

Embryo implantation is a key factor limiting the effectiveness of assisted reproductive technologies, and depends on the quality of the blastocyst and the susceptibility of the endometrium. Various methods of treatment aimed at improving the receptivity of the uterine mucosa, including endometrial scratching, have been proposed. At the same time, the main mechanisms underlying this intervention remain unclear. Moreover, the optimal duration of exposure to the uterine mucosa and the groups of patients

in which it can have a positive effect have not been determined. The study aims to investigate the main mechanisms and evaluate the effectiveness of local endometrial damage performed at various times before embryo transfer in the program of assisted reproductive technologies in women with and without a history of implantation failures based on the analysis of scientific literature. Clinical studies, systematic reviews and meta-analyses were studied in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science databases, Elsevier, Springer, Wiley publishers, on eLibrary, Research Gate platforms, in open sources of the scientific and educational segment of the Internet. The literature search was conducted by keywords: endometrial scratching, local endometrial damage, implantation failures, endometrial receptivity, assisted reproductive technologies, infertility. The search depth is 20 years. The main mechanisms of the effect of scratching on increasing endometrial receptivity include decidualization, the development of a local inflammatory reaction, as well as improved synchronization between the uterine mucosa and the transferred embryo by preventing premature maturation of the endometrium. Studies that showed a positive effect of local damage to the uterine mucosa were mainly conducted in patients with repeated implantation failures and with intervention in the luteal phase of the cycle preceding stimulation. At the same time, the work performed in a non-selective population of women and non-standardized by exposure time, in most cases, did not reveal the advantages of endometrial scratching. In this regard, additional qualitative randomized controlled trials with a large sample size and a clear identification of groups of patients for whom this intervention may benefit are required.

Keywords: endometrial scratching, local endometrial damage, implantation failures, endometrial receptivity, assisted reproductive technologies

For citation: Semenchenko S.I., Kasparova A.E., Chegus L.A., Chernaya E.E. Effectiveness of endometrial scratching in infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-224-230>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одним из самых эффективных методов лечения бесплодия. Ежегодно в мире проводится более 2,5 млн циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в результате которых происходит свыше 500 000 родов [1]. Несмотря на все достижения в области ВРТ, частота наступления беременности не превышает 35% на перенос эмбриона и менее 30% циклов лечения приводят к живорождению [2–4]. Ключевым фактором, ограничивающим результативность программ ЭКО, является имплантация эмбрионов, которая зависит от качества бластоцисты и восприимчивости слизистой оболочки матки [5, 6]. По оценкам специалистов на качество эмбрионов приходится две трети всех неудач имплантации, в то время как невосприимчивый эндометрий может быть причиной оставшейся трети [7]. При этом прикрепление может не произойти при переносе эмбрионов хорошего качества [8].

В настоящее время предложены различные методы лечения, направленные на улучшение рецептивности слизистой оболочки матки, в том числе ее локальное повреждение. Однако основные механизмы, лежащие в основе данного вмешательства, остаются неясными. Кроме того, на сегодняшний день отсутствует общепринятое мнение об оптимальном сроке воздействия на эндометрий по отношению к циклу ЭКО, а также о том, в каких группах пациенток оно может оказать положительное влияние [5, 9, 10]. В связи с этим дальнейшее изучение данной проблемы представляется актуальным.

Цель – исследовать основные механизмы и оценить эффективность локального повреждения эндометрия, выполненного в различные сроки перед переносом эмбрионов в программе вспомогательных репродуктив-

ных технологий у женщин с наличием и отсутствием неудач имплантации в анамнезе на основе анализа научной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены работы зарубежных и отечественных авторов, в том числе рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), систематические обзоры и метаанализы в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, издательств Elsevier, Springer, Wiley, на платформах eLIBRARY, Research Gate, в открытых источниках научного и образовательного сегмента сети интернет. Информационный поиск проводился по следующим ключевым словам: скретчинг эндометрия, локальное повреждение эндометрия, неудачи имплантации, рецептивность эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие. Глубина поиска составила 20 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на относительно высокую частоту оплодотворения яйцеклеток и постоянно улучшающиеся условия культивирования эмбрионов, имплантация остается этапом, лимитирующим эффективность программ ЭКО. Основной причиной неудачи прикрепления эмбрионов хорошего качества является нарушение рецептивности эндометрия, под которой понимают его способность обеспечить все необходимые этапы имплантации: аппозицию, адгезию на поверхности слизистой оболочки матки и инвазию [11].

Отсутствие беременности после неоднократных переносов эмбрионов называют «повторной неудачей имплантации» (ПНИ). Однако общепринятое определение этого понятия в настоящее время отсутствует. Ряд

авторов в качестве основного критерия рассматривают количество предыдущих неудачных переносов свежих или размороженных эмбрионов. При этом ПНИ наиболее часто определяют после по крайней мере 3 безуспешных циклов лечения [12–14]. Некоторые исследователи ставят диагноз ПНИ уже после 2 предшествующих неудач имплантации [15–17]. Другие авторы полагают, что следует также уделять внимание количеству и качеству перенесенных эмбрионов, и рассматривают ПНИ как неспособность достичь клинической беременности после 3 последовательных попыток ЭКО, при которых в каждом цикле переносится от 1 до 2 эмбрионов высокого качества [18, 19]. С. Coughlan et al. (2014) предложили более строгие диагностические критерии и определили ПНИ как отсутствие эффекта после переноса по меньшей мере 4 свежих или размороженных эмбрионов хорошего качества в течение минимум 3 циклов в возрасте до 40 лет [12].

Неудачи имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества могут быть обусловлены патологическими процессами в слизистой оболочке матки. Одним из вмешательств, предложенных для улучшения восприимчивости эндометрия, является его физическое повреждение (скретчинг) [5]. Первое проспективное исследование, посвященное влиянию скретчинга (scratch, англ. – царапина) в цикле, предшествовавшем протоколу ЭКО, было опубликовано в 2003 г. и включало 134 пациентки [20]. Авторы показали, что биопсия эндометрия, выполненная на 8, 12, 21 и 26-й дни спонтанного менструального цикла перед протоколом стимуляции, приводила к существенному (примерно в 2 раза) увеличению показателей имплантации, клинической беременности и живорождения (48,9% в группе вмешательства против 23,6% в контроле) [20].

Однако основной механизм того, как локальное воздействие на эндометрий может улучшить его рецептивность, в настоящее время остается неясным [5]. При этом было выдвинуто несколько гипотез. Во-первых, повреждение пролиферативного эндометрия вызывает его децидуализацию, т. е. процесс, который происходит при подготовке к беременности и, следовательно, содействует имплантации [21, 22]. А. Varash et al. (2003) указывают, что еще в 1907 г. опубликовано сообщение о быстром росте клеток эндометрия, похожих на децидуальные клетки беременности, после повреждения слизистой оболочки матки у морских свинок [20].

Во-вторых, предполагают, что биопсия эндометрия инициирует воспалительную реакцию, которая способствует его переходу из невосприимчивого в восприимчивое состояние [11]. Травма слизистой оболочки матки запускает секрецию цитокинов, интерлейкинов, факторов роста, которые привлекают моноциты и индуцируют их дифференцировку в макрофаги и дендритные клетки. Они в свою очередь стимулируют стромальные и эпителиальные клетки экспрессировать специфический набор хемокинов и молекул адгезии, участвующих во взаимодействии матки и бластоцисты, что улучшает имплантацию эмбриона [11, 22, 23]. В эксперименте на мышах было показано, что в группе животных с локальным

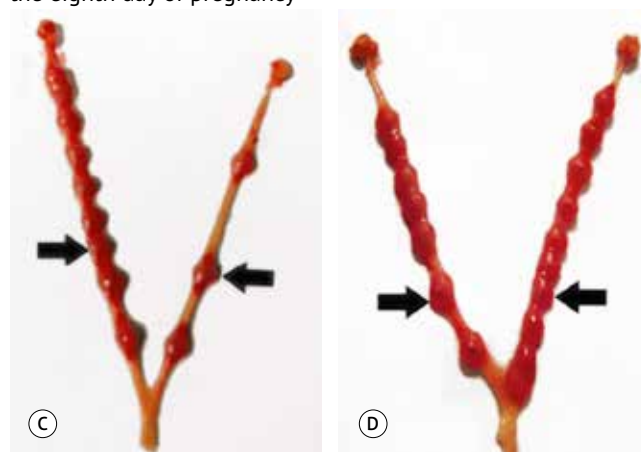
повреждением эндометрия отмечалось значительное повышение локального уровня цитокинов (фактора, ингибирующего лейкемию (ЛИФ), и онкостатина М (OSM)), а также увеличение количества имплантированных эмбрионов [24] (рис. 1).

Естественные клетки-киллеры (NK-клетки) являются основным источником иммуnoreгуляторных цитокинов в эндометрии, и считается, что их количество уменьшается во время контролируемой стимуляции яичников [25]. Повреждение слизистой оболочки матки обеспечивает нормализацию в ней количества NK-клеток [26]. Кроме того, известно, что у 20–25% пациентов с ПНИ отмечается незрелость маточных клеток-киллеров. Скретчинг эндометрия, выполненный в середине лютеиновой фазы, повышает локальную экспрессию IL-15 в середине лютеиновой фазы следующего цикла. Секретция IL-15 способствует созреванию NK-клеток, что необходимо для успешной имплантации, т. к. они регулируют местный ангиогенез и инвазию спиральных артерий [27]. Цитокины, факторы роста и NK-клетки, стимулируя ангиогенез, обеспечивают адекватный приток крови к ткани и предотвращают отторжение эмбриона [25]. Стимуляция ангиогенеза в слизистой оболочке матки после ее преднамеренного повреждения подтверждается увеличением экспрессии белков ангиогенеза, а также количества предшественников эндотелиальных клеток (CD34) в эндометрии, являясь возможным механизмом повышения вероятности имплантации бластоцисты [28]. Основные события, происходящие в слизистой оболочке матки при ее локальном повреждении, представлены на рис. 2.

Согласно третьей гипотезе, высокие концентрации эстрадиола во время стимуляции яичников приводят к раннему повышению уровня прогестерона, вызывая anomальное созревание эндометрия. При этом он опережает свое развитие и может быть менее восприимчивым к имплантации бластоцисты [5, 29]. Полагают, что повреждение эндометрия замедляет его созревание, и это

● **Рисунок 1.** Имплантированные эмбрионы в мышинной матке на 8-й день беременности

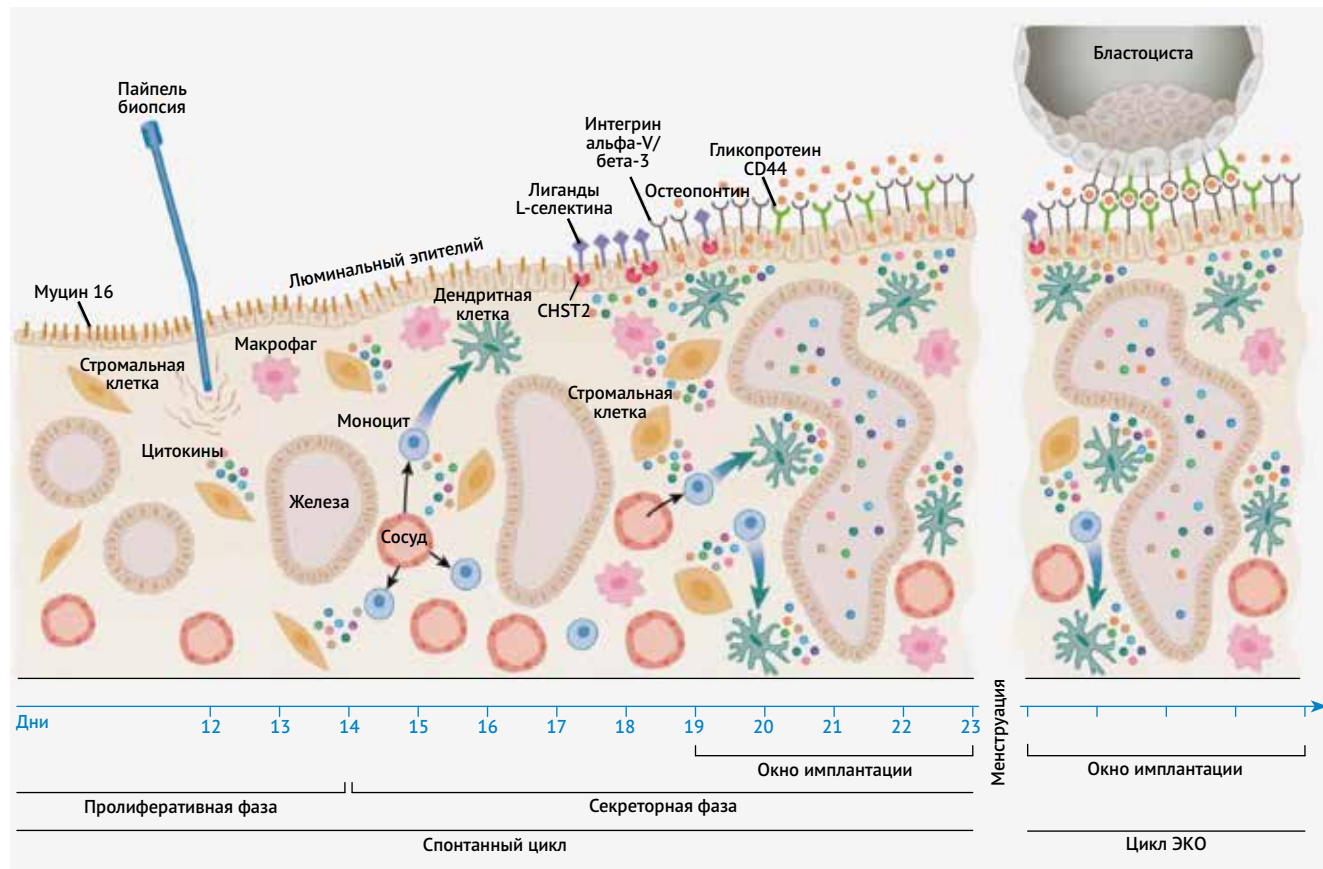
● **Figure 1.** Implanted embryos in a mouse uterus on the eighth day of pregnancy



Группа III (скретчинг правого маточного рога; C). Группа IV (скретчинг с обеих сторон; D). Стрелки указывают на имплантированные эмбрионы [24]
Group III (scratching of the right uterine horn; C). Group IV (scratching on both sides; D). Cursors point to implanted embryos [24]

● **Рисунок 2.** Предполагаемая модель событий в результате повреждения слизистой оболочки матки, приводящих к увеличению ее рецептивности [11]

● **Figure 2.** Proposed model of events resulting from damage to the uterine mucosa leading to an increase in its receptivity [11]



приводит к лучшей синхронизации между слизистой оболочкой матки и перенесенным эмбрионом [21, 22].

Тем не менее в настоящее время отсутствует единое мнение относительно оптимального метода повреждения эндометрия, количества необходимых процедур, а также о предпочтительном сроке данного вмешательства по отношению к циклу ЭКО [5, 9, 10, 30].

За последние годы проведено большое количество исследований по стимуляции слизистой оболочки матки с помощью Pipelle de Cornier [10, 17, 20, 31–35], катетера для биопсии эндометрия [6, 9, 21], кюретки Новака [36], гистероскопии [37] или гистероскопии в сочетании с повреждением эндометрия [38–40] (рис. 3).

Манипуляция выполнялась один раз [6, 9, 10, 17, 21, 31–36, 42] либо дважды [38, 43, 44]. В одном исследовании [20] осуществлялось 4 биопсии слизистой оболочки матки.

При этом большинство авторов проводили повреждение эндометрия во время лютеиновой фазы цикла, предшествовавшего переносу эмбрионов [6, 9, 31–33, 35, 39, 42]. Некоторые исследователи выполняли скретчинг в фолликулярную фазу цикла стимуляции яичников [10, 21]. Только в одной работе сравнивалось повреждение слизистой оболочки матки в день пункции фолликулов с отсутствием такового [36]. Недавнее крупное РКИ не стандартизировало время выполнения скретчинга эндометрия с диапазоном

● **Рисунок 3.** Скретчинг эндометрия при гистероскопии [41]

● **Figure 3.** Endometrial scratching during hysteroscopy [41]



проведения вмешательства с 3-го дня предшествующего цикла до 3-го дня цикла переноса эмбрионов [17].

Первые РКИ продемонстрировали значительное (примерно в 2 раза) повышение показателей беременности, что подтвердил кокрейновский обзор 2015 г. [5]. Дальнейшие наблюдения показали противоречивые результаты. Однако многие работы, не выявившие преимуществ локального повреждения слизистой оболочки матки, выполнялись в неселективной популяции либо у женщин, проходивших первый цикл ВРТ [9, 10, 17, 32, 34, 45], а также имели высокий риск ошибки. В недавнем исследовании проводилась оценка методологических проблем в 25 РКИ, посвященных влиянию скретчинга эндометрия на результаты программ ЭКО [46]. Авторы показали, что большая часть наблюдений имели по крайней мере одну или несколько проблем, касающихся регистрации испытаний, статистических методов, воспроизводимости исходных либо промежуточных результатов.

Следует отметить, что большинство исследований, показавших положительный эффект скретчинга, были выполнены у пациенток с ПНИ [35, 38, 42, 43]. Так, многоцентровое РКИ, проведенное в Дании и опубликованное в 2019 г., включало 304 участницы с одной или более неудачной предыдущей попыткой ЭКО [35]. В группе вмешательства (151 пациентка) проводился скретчинг катетером Pipelle de Cornier в середине лютеиновой фазы перед стимуляцией яичников. В контрольной группе, состоявшей из 153 женщин, повреждение эндометрия не выполнялось. Авторы не обнаружили существенной разницы в показателях имплантации, клинической беременности и живорождения в сравниваемых группах. Однако при анализе подгрупп установлено, что у женщин с тремя или более предыдущими неудачами имплантации частота клинической беременности и живорождения значительно увеличилась после скретчинга эндометрия: с 31,1 до 53,6% ($p = 0,024$) и с 26,7 до 46,4% ($p = 0,042$) соответственно. По результатам исследования не выявлено разницы в отношении пренатальных осложнений (преэклампсии, задержки внутриутробного развития, гестационного диабета и преждевременных родов), а также по полу, росту и весу при рождении, порокам развития плода и плаценты между двумя группами [35].

Авторы кокрейновского обзора также считают, что повреждение эндометрия может принести пользу только женщинам с двумя или более предыдущими неудачными переносами эмбрионов [5].

Полагают, что положительный эффект скретчинга зависит от предшествующего состояния слизистой оболочки матки [9]. При этом у пациенток с неоднократными неудачами имплантации чаще отмечают аномальные особенности эндометрия [47]. Показано, что женщины с ПНИ имеют специфический профиль экспрессии генов слизистой оболочки матки [48], поэтому у них чаще будут отмечаться неудачи имплантации, связанные с эндометрием [35]. Следовательно, его повреждение с большей вероятностью окажет благоприятное действие у пациенток с рецидивирующей неудачей имплантации, чем в неселективной популяции [9, 41].

Необходимо отметить, что в большинстве наблюдений, в которых отмечался положительный эффект скретчинга, повреждение эндометрия осуществлялось в середине лютеиновой фазы цикла, предшествовавшего переносу эмбрионов. Например, метаанализ этого года показал, что механическая стимуляция эндометрия может улучшить показатели живорождения, клинической беременности и снизить частоту аборт у пациенток с нормальными результатами гистероскопии [49]. Польза была еще больше, когда вмешательство проводилось в лютеиновую фазу цикла [49]. В самом деле, это предполагаемое «окно имплантации» с наибольшим содержанием цитокинов, факторов роста и моноцитов в эндометрии [23], когда эффект от его повреждения может быть максимальным [32]. Кроме того, поскольку децидуализация, вызванная травмой эндометрия у мышей, наиболее выражена под действием прогестерона, для получения положительного результата авторы предлагают проводить манипуляцию именно в секреторной фазе [20].

Напротив, выполнение скретчинга в фолликулярной фазе цикла стимуляции [10] либо в день пункции фолликулов [36] не дает эндометрию необходимого времени для восстановления к моменту переноса свежих эмбрионов. Действительно, в эксперименте на кроликах гистологически показано, что полное восстановление слизистой оболочки матки после локального повреждения может занять до 2 нед. [50]. Полагают, что при проведении манипуляции незадолго до переноса эмбрионов провоспалительные цитокины, макрофаги и дендритные клетки не могут образовываться достаточно быстро и в необходимом количестве, что может привести к нарушению восприимчивости эндометрия [36].

Так, в РКИ REFRESH изучался эффект скретчинга в фолликулярной фазе цикла стимуляции у 200 пациенток [10]. Однако оно было прекращено досрочно (в исследование планировалось включить 360 женщин) в связи с более высокой частотой выкидышей (25% в группе вмешательства против 8% в контроле). При этом показатель живорождения был сопоставим в интервенционной и контрольной группах (32 и 36% соответственно).

В другой работе повреждение эндометрия было выполнено кюреткой Новака в день получения яйцеклеток [36]. Это РКИ, включавшее 156 пациенток, выявило уменьшение частоты имплантации (7,9 против 22,9%, $p < 0,05$), показателей клинической (12,3 против 32,9%, $p < 0,05$) и продолжающейся беременности (9,6 против 29,1%, $p < 0,05$) в экспериментальной группе по сравнению с контролем [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основные механизмы влияния скретчинга на повышение рецептивности эндометрия обусловлены децидуализацией, развитием местной воспалительной реакции, а также предупреждением преждевременного созревания слизистой оболочки матки, что способствует улучшению синхронизации между эндометрием и перенесенным эмбрионом.

Большинство работ, показавших положительный эффект локального повреждения слизистой оболочки матки, были проведены у пациенток с ПНИ и с осуществлением вмешательства в лютеиновую фазу цикла, предшествовавшего стимуляции. Напротив, исследования, выполненные в неселективной популяции женщин и не стандартизированные по времени воздействия, не выявили преимуществ скретчинга эндометрия. При этом многие из них имели высокий риск ошибки. Возможно, положительный эффект локального поврежде-

ния может быть меньше, чем ожидалось в этих наблюдениях, и проявляется только в определенных группах пациенток (в частности у женщин с ПНИ). Это обуславливает необходимость проведения дополнительных хорошо организованных РКИ с большим объемом выборки и четким выделением групп пациентов, для которых скретчинг эндометрия может быть полезным.



Поступила / Received 12.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.11.2022

Принята в печать / Accepted 16.11.2022

Список литературы / References

1. Fauser B.C. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(2):133–137. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.001>.
2. Gunby J., Bissonnette F., Librach C., Cowan L. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2189–2201. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.102>.
3. Toftager M., Bogstad J., Løssl K., Prætorius L., Zedeler A., Bryndorf T. et al. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. *Hum Reprod*. 2017;32(3):556–567. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew358>.
4. De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.C., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T. et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1586–1601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>.
5. Nastri C.O., Lensen S.F., Gibreel A., Raine-Fenning N., Ferriani R.A., Bhattacharya S., Martins W.P. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques (review) summary of findings for the main comparison. *Cochr Database Syst Rev*. 2015;(3):CD009517. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009517.pub3>.
6. Van Hoogenhuijze N.E., Mol F., Laven J.S.E., Groenewoud E.R., Traas M.A.F., Janssen C.A.H. et al. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle – outcomes of a randomised controlled trial (SCRATCH). *Hum Reprod*. 2021;36(1):87–98. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa268>.
7. Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C., Fauser B.C. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*. 2006;27(2):170–207. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0015>.
8. Vitagliano A., Andrisani A., Alviggi C., Vitale S.G., Valenti G., Sapia F. et al. Endometrial scratching for infertile women undergoing a first embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data from randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2019;111(4):734–746.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.12.008>.
9. Mak J.S.M., Chung C.H.S., Chung J.P.W., Kong G.W.S., Saravelos S.H., Cheung L.P., Li T.C. The effect of endometrial scratch on natural-cycle cryopreserved embryo transfer outcomes: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(1):28–36. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.004>.
10. Mackens S., Racca A., Van de Velde H., Drakopoulos P., Tournaye H., Stoop D. et al. Follicular-phase endometrial scratching: a truncated randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2020;35(5):1090–1098. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa018>.
11. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P., Barash A., Or Y., Mor G., Dekel N. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action. *Reproduction*. 2015;149(1):75–85. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0395>.
12. Coughlan C., Ledger W., Wang Q., Liu F., Demirolo A., Gurgan T. et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14–38. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011>.
13. Koot Y.E.M., Hviid Saxtorph M., Goddijn M., de Bever S., Eijkemans M.J.C., Wely M.V. et al. What is the prognosis for a live birth after unexplained recurrent implantation failure following IVF/ICSI? *Hum Reprod*. 2019;34(10):2044–2051. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez120>.
14. Busnelli A., Somigliana E., Cirillo F., Baggiani A., Levi-Setti P.E. Efficacy of therapies and interventions for repeated embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):1747. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81439-6>.
15. Polanski L.T., Baumgarten M.N., Quenby S., Brosens J., Campbell B.K., Raine-Fenning N.J. et al. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(4):409–423. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.12.006>.
16. Huang P., Wei L., Li X. A study of intrauterine infusion of human chorionic gonadotropin (hCG) before frozen-thawed embryo transfer after two or more implantation failures. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):67–69. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1207164>.
17. Lensen S., Osavlyuk D., Armstrong S., Stadelmann C., Hennes A., Napier E. et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med*. 2019;380(4):325–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808737>.
18. Simon A., Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1039–1043. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.010>.
19. Rigos I., Athanasiou V., Vlahos N., Papanthiou N., Profer D., Siristatidis C. The Addition of Endometrial Injury to Freeze-All Strategy in Women with Repeated Implantation Failures. *J Clin Med*. 2021;10(10):2162. <https://doi.org/10.3390/jcm10102162>.
20. Barash A., Dekel N., Fieldust S., Segal I., Schechtman E., Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1317–1322. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00345-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00345-5).
21. Zhou L., Li R., Wang R., Huang H.X., Zhong K. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1166–1176. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.064>.
22. Li R., Hao G. Local injury to the endometrium: its effect on implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):236–239. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32832a0654>.
23. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P.B., Barash A., Or Y., Schechtman E. et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2030–2036. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.022>.
24. Zhang X.H., Liu Z.Z., Tang M.X., Zhang Y.H., Hu L., Liao A.H. Morphological Changes and Expression of Cytokine After Local Endometrial Injury in a Mouse Model. *Reprod Sci*. 2015;22(11):1377–1386. <https://doi.org/10.1177/1933719115580999>.
25. Siristatidis C., Vrachnis N., Vogiatzi P., Chrelas C., Retamar A.Q., Bettocchi S., Gnjajic D. Potential pathophysiological mechanisms of the beneficial role of endometrial injury in in vitro fertilization outcome. *Reprod Sci*. 2014;21(8):955–965. <https://doi.org/10.1177/1933719114525270>.
26. Junovich G., Mayer Y., Azpiroz A., Daher S., Iglesias A., Zylverstein C. et al. Ovarian stimulation affects the levels of regulatory endometrial NK cells and angiogenic cytokine VEGF. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(2):146–153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00892.x>.
27. Lamazou F., Oger P., Meicler P., Kerbrat G., Soudre G., Genauzeau E. et al. Patients with repeated implantation failure and Natural Killer cells immaturity: the efficiency of the endometrial scratching strategy. *Hum Reprod*. 2020;35(Suppl.):295. https://doi.org/10.1093/humrep/35.Supplement_1.1.
28. Yang J.H., Chen C.D., Chou C.H., Wen W.F., Tsao P.N., Lee H., Chen S.U. Intentional endometrial injury increases embryo implantation potentials through enhanced endometrial angiogenesis. *Biol Reprod*. 2019;100(2):381–389. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy0205>.
29. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(5):530–538. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.05.018>.
30. Potdar N., Gelbaya T., Nardo L.G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(6):561–571. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.08.005>.
31. Nastri C.O., Ferriani R.A., Raine-Fenning N., Martins W.P. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):375–382. <https://doi.org/10.1002/uog.12539>.
32. Yeung T.W.Y., Chai J., Li R.H.W., Lee V.C.Y., Ho P.C., Ng E.H.Y. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2014;29(11):2474–2481. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu213>.
33. Mahran A., Ibrahim M., Bahaa H. The effect of endometrial injury on first cycle IVF/ICSI outcome: A randomized controlled trial. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(3):193–198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899760/>.
34. Liu W., Tal R., Chao H., Liu M., Liu Y. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0296-8>.
35. Olesen M.S., Hauge B., Ohrt L., Olesen T.N., Roskar J., Bæk V. et al. Therapeutic endometrial scratching and implantation after in vitro fertilization: a multi-

- center randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1015–1021. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.010>.
36. Karimzade M.A., Oskouian H., Ahmadi S., Oskouian L. Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(3):499–503. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1166-1>.
 37. El-Toukhy T., Campo R., Khalaf Y., Tabanelli C., Gianaroli L., Gordts S.S. et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2614–2621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00258-0).
 38. Narvekar S.A., Gupta N., Shetty N., Kottur A., Srinivas M., Rao K.A. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(1):15–19. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.63116>.
 39. Seval M.M., Şükür Y.E., Özmen B., Kan Ö., Sönmez M., Berker B., Atabeoğlu C. Does adding endometrial scratching to diagnostic hysteroscopy improve pregnancy rates in women with recurrent in-vitro fertilization failure? *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(12):957–960. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1190818>.
 40. Mitic D., Basic M., Petric A., Stamenovic S. The effects of local endometrial injury made by hysteroscopy on in vitro fertilization outcome. *Vojnosanit Pregl*. 2018;75(6):570–575. <https://doi.org/10.2298/VSP160526233M>.
 41. Günther V., von Otte S., Maass N., Alkatout I. Endometrial "Scratching" An update and overview of current research. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2020;21(2):124–129. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2020.2019.0175>.
 42. Karimzadeh M.A., Ayazi Rozbahani M., Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: A randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(6):677–680. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.01076.x>.
 43. Gibreel A., El-Adawi N., Elgindy E., Al-Inany H., Allakany N., Tournaye H. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(4):313–316. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.994603>.
 44. Kanazawa E., Nakashima A., Yonemoto K., Otsuka M., Yoshioka N., Kuramoto T. et al. Injury to the endometrium prior to the frozen-thawed embryo transfer cycle improves pregnancy rates in patients with repeated implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(1):128–134. <https://doi.org/10.1111/jog.13182>.
 45. Metwally M., Chatters R., White D., Hall J., Walters S. Endometrial scratch in women undergoing first-time IVF treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(4):617–629. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.11.021>.
 46. Li W., Suke S., Wertaschnigg D., Lensen S., Wang R., Gurrin L., Mol B.W. Randomised controlled trials evaluating endometrial scratching: assessment of methodological issues. *Hum Reprod*. 2019;34(12):2372–2380. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez207>.
 47. Makrigiannakis A., Petsas G., Toth B., Relakis K., Jeschke U. Recent advances in understanding immunology of reproductive failure. *J Reprod Immunol*. 2011;90(1):96–104. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.03.006>.
 48. Koot Y.E.M., van Hooff S.R., Boomsma C.M., van Leenen D., Groot Koerkamp M.J., Goddijn M. et al. An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF. *Sci Rep*. 2016;6:19411. <https://doi.org/10.1038/srep19411>.
 49. Lin L.J., Liu J., Xu L.Z., Chen H. The impact of endometrial mechanical stimulation in women with normal hysteroscopic findings undergoing IVF/ICSI: a meta-analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022;49(1):027. <https://doi.org/10.31083/j.ceog4901027>.
 50. Li L., Shi J., Zhang Q.F., Yan J., Yan L.Y., Shen F. et al. Effect of curettage and copper wire on rabbit endometrium: a novel rabbit model of endometrial mechanical injury. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(11):1708–1713. Available at: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2011/07000/Effect_of_curettage_and_copper_wire_on_rabbit.20.aspx.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Семенченко С.И.
 Написание текста – Семенченко С.И., Черус Л.А., Чёрная Е.Е.
 Обзор литературы – Семенченко С.И., Черус Л.А., Чёрная Е.Е.
 Перевод на английский язык – Семенченко С.И.
 Анализ материала – Семенченко С.И., Каспарова А.Э.
 Редактирование – Семенченко С.И., Каспарова А.Э.

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey I. Semenchenko
 Text development – Sergey I. Semenchenko, Larisa A. Chegus, Ekaterina E. Chernaya
 Literature review – Sergey I. Semenchenko, Larisa A. Chegus, Ekaterina E. Chernaya
 Translation into English – Sergey I. Semenchenko
 Material analysis – Sergey I. Semenchenko, Angelika E. Kasparova
 Editing – Sergey I. Semenchenko, Angelika E. Kasparova

Информация об авторах:

Семенченко Сергей Иванович, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; serg.sem76@gmail.com
Каспарова Анжелика Эдуардовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и онкологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; anzkasparova@yandex.ru
Черус Лариса Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; lc hegus@mail.ru
Чёрная Екатерина Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; chyornayaekaterina@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey I. Semenchenko, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia; Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; serg.sem76@gmail.com
Angelika E. Kasparova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; anzkasparova@yandex.ru
Larisa A. Chegus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; lc hegus@mail.ru
Ekaterina E. Chernaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; chyornayaekaterina@yandex.ru

Лапароскопический серкляж – эффективный метод лечения истмико-цервикальной недостаточности

М.Н. Аверьяскина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9442-8360>, averyaskina_m_n@student.sechenov.ru

К.Р. Бахтияров, <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

Р.А. Чилова, <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>, rtchilova@gmail.com

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

Резюме

Лапароскопический трансбдоминальный серкляж становится предпочтительным методом лечения пациентов с повторными случаями прерывания беременности в связи с истмико-цервикальной недостаточностью. Эта методика уменьшает частоту выкидышей во втором триместре и является эффективной профилактикой преждевременных родов. Данная работа проводит анализ современных техник наложения серкляжа через трансбдоминальный доступ: лапаротомный, лапароскопический и робото-ассистированный – с помощью аппарата da Vinci. Учитывая преимущества и недостатки каждого из этих подходов, в клинической практике предпочтение следует отдать лапароскопическому подходу, поскольку это самый безопасный (в отношении кровопотери, риска выкидыша, тромбоза вен нижних конечностей, а также косметического эффекта и времени пребывания в стационаре) и эффективный метод лечения истмико-цервикальной недостаточности при повторных выкидышах (частота родов в доношенном сроке после данной операции составляет от 82 до 86%). Трансбдоминальный серкляж может быть наложен профилактически у пациенток с повторными выкидышами и истмико-цервикальной недостаточностью, трансбдоминальный серкляж не оказывает негативного влияния на фертильность. Многообещающая операция с помощью аппарата da Vinci уступает традиционному лапароскопическому подходу, поскольку сильно превосходит его как по длительности операции, так и по стоимости, имея при этом сопоставимую эффективность. Возможность проведения высокоэффективного лечения с использованием малоинвазивных методов позволяет предположить, что лапароскопический трансбдоминальный серкляж станет стандартом лечения рефрактерной истмико-цервикальной недостаточности. В этом обзоре рассматривается литература в отношении показаний и результатов лапароскопического серкляжа.

Ключевые слова: лапароскопический серкляж, истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, лапароскопическая операция, беременность

Для цитирования: Аверьяскина М.Н., Бахтияров К.Р., Чилова Р.А. Лапароскопический серкляж – эффективный метод лечения истмико-цервикальной недостаточности. *Медицинский совет.* 2022;16(23):231–235. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-231-235>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laparoscopic cerclage – an effective method of treating cervical insufficiency

Mariia N. Averyaskina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9442-8360>, averyaskina_m_n@student.sechenov.ru

Kamil R. Bakhtiyarov, <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

Raisa A. Chilova, <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>, rtchilova@gmail.com

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

Abstract

Laparoscopic transabdominal cerclage is becoming the preferred method of treating patients with repeated cases of preterm birth due to cervical insufficiency. This technique reduces the frequency of miscarriages in the second trimester and is an effective prevention of premature birth. This work analyzes modern techniques of applying cerclage through transabdominal access: laparotomic, laparoscopic and robot-assisted using the da Vinci® device. Taking into account the advantages and disadvantages of each of these approaches, in clinical practice, preference should be given to the laparoscopic approach, since it is the safest (in terms of blood loss, risk of miscarriage, thrombosis of the veins of the lower extremities, as well as the cosmetic effect and hospital stay) and effective method of treating cervical insufficiency in repeated miscarriages (the frequency of childbirth in the full-term period after this operation is from 82% to 86%). Transabdominal cerclage can be applied prophylactically in patients with repeated miscarriages and cervical insufficiency, transabdominal cerclage does not have a negative effect on fertility. A promising operation using the da Vinci® device is inferior to the traditional laparoscopic approach, since it greatly exceeds it both in terms of the duration of the operation and in terms of cost, while having comparable efficiency. The option of highly effective treatment using minimally invasive methods suggests that laparoscopic transabdominal cerclage will become the standard of treatment for refractory isthmio-cervical insufficiency. This review examines the literature regarding the indications and results of laparoscopic cerclage.

Keywords: cervical cerclage, cervical incompetence, preterm birth, laparoscopic surgery, pregnancy

For citation: Averiaschina M.N., Bakhtiyarov K.R., Chilova R.A. Laparoscopic cerclage – an effective method of treating cervical insufficiency. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):231–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-231-235>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды являются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире, последняя насчитывает 15 млн новорожденных [1, 2]. По оценкам, ее частота колеблется от 5 до 15% в разных странах [3]. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – частое заболевание, которое вызывает преждевременные роды и осложняет 0,1–1% беременностей [4]. ИЦН представляет собой состояние, которое характеризуется безболезненным укорочением шейки матки менее 25 мм и/или расширением цервикального канала более чем на 10 мм ранее 37 нед. беременности при отсутствии симптомов преждевременных родов [5]. Данная патология приводит к повторным потерям беременности во втором и третьем триместре. Патофизиология ИЦН до сих пор изучена недостаточно. К факторам, которые могут способствовать увеличению риска ИЦН, относят хирургическую травму шейки матки в результате конизации, механическое расширение шейки матки во время прерывания беременности или акушерские травмы.

Другие предлагаемые этиологические факторы включают врожденные аномалии шейки матки, дефицит коллагена и эластина и воздействие диэтилstilbэстрола в утробе матери [6]. Однако все они не связаны напрямую с ИЦН и не являются показаниями для хирургической коррекции [4].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕБНОГО СЕРКЛЯЖА

Одним из методов лечения ИЦН и профилактики преждевременных родов является лечебный серкляж [5, 7]. Показаниями для проведения данного вмешательства является прогрессирующее укорочение шейки матки до 25 мм и более при сроке беременности менее 37 нед. по результатам не менее двух ультразвуковых цервикометрий, при этом наружный зев находится в сомкнутом состоянии [8].

Традиционная процедура серкляжа была проведена трансвагинальным способом Широдрером в 1955 г. и Макдональдом в 1957 г. соответственно [9, 10]. Однако существует ряд обстоятельств, при которых проведение трансвагинального серкляжа либо невозможно, либо неэффективно: безуспешный трансвагинальный серкляж в анамнезе, операции по резекции шейки матки (трахелэктомия), ультракороткая шейка матки (менее 25 мм), кониальная биопсия шейки матки, инвазивный рак шейки матки, петлевая электрорезекция шейки матки [8, 11, 12]. При таких показаниях возможно проведение трансабдоминального серкляжа (ТАС), который может быть осуществлен с помощью лапаротомной, лапароскопической или роботической техники до или после зачатия (до 14 нед.) [13–21].

ВЫБОР ТЕХНИКИ СЕРКЛЯЖА

Данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих трансвагинальный и трансабдоминальный серкляж, недостаточно, поскольку проведение таких исследований считается неэтичным [22, 23]. Однако есть одно РКИ [20], включавшее 111 пациенток, у которых в анамнезе были поздние выкидыши и/или преждевременные роды при наличии низкого вагинального серкляжа: 39 из них был проведен лапароскопический ТАС, 39 – высокий трансвагинальный серкляж, 33 – низкий вагинальный. Среди них самое низкое число родов в недоношенном сроке (до 32 нед.) было в группе пациенток, которым провели лапароскопический ТАС (8%), при этом значительной разницы в этом показателе между группами с низким и высоким швом не наблюдалось (33 и 38% соответственно). Неонатальной смерти в данном исследовании не фиксировали, при этом ТАС способствовал снижению поздней потери эмбриона (3% по сравнению с 21% в группе с высоким/низким трансвагинальным серкляжом).

ТАС был проведен до зачатия или до 14-й нед., и пациенткам было сделано плановое КС, высокий и низкий трансвагинальный серкляж был проведен до 16-й нед. беременности и удален на 37-й нед. или ранее в случае начала преждевременных родов. Согласно мнению авторов, ТАС эффективен в случаях повторных преждевременных родов, поскольку он в силу своего расположения препятствует развитию схваток.

Выбор техники серкляжа зависит от каждого конкретного случая: так, пациенткам с ультракороткой шейкой матки вследствие обширной или повторной конизации, радикальной трахелэктомии, с крайне высоким риском преждевременных родов и неблагоприятным акушерским анамнезом рекомендован лапаротомный ТАС. При этом операции сопряжены с высокой эффективностью (в течение последующих двух лет 7 из 11 пациенток забеременели, пяти из них было проведено абдоминальное родоразрешение, а еще у двоих беременность на момент публикации продолжалась) и низким риском осложнений. В данном исследовании предпочтение было отдано именно лапаротомной технике по причине того, что в ситуации этих пациенток было крайне сложно создать бессосудистое пространство между телом матки и сосудами вследствие отсутствия параметральных тканей, в т. ч. кардиальных связок [12].

Однако на сегодняшний день при возможности осуществить лапароскопический доступ предпочтение следует отдать именно ему, т. к. он обладает рядом преимуществ по сравнению с лапаротомным [7, 24]. Согласно систематическому обзору, проводившему сравнение между лапароскопическим и лапаротомным доступом

при проведении ТАС, первый был связан со снижением послеоперационных осложнений со стороны матери, в т. ч. с меньшей кровопотерей (при лапароскопической операции она составляет 24,549 мл, в то время как при лапаротомной – 110,589 мл), низким риском послеоперационных тромбозов глубоких вен, снижением болей от оперативного вмешательства, укорочением пребывания в стационаре (менее суток в случае лапароскопического ТАС) и лучшим косметическим эффектом [11, 13]. Относительно вынашивания и зачатия также есть свидетельства в пользу лапароскопической техники: в группе пациенток, которым проводился лапароскопический серкляж до зачатия, уровень зачатия составил 77,8% против 74,2% при лапаротомном вмешательстве, а выкидыш, ассоциированный с операцией, при лапароскопии и при лапаротомии происходил в 1,2 и 3% соответственно. Неонатальная выживаемость также оказалась несколько (96,5% при лапароскопии и 90,1% при лапаротомии) выше при лапароскопическом вмешательстве, если исключить выкидыши первого триместра, которые не ассоциированы с патологией шейки матки. Роды после 34 нед. происходили при лапароскопии в 82,9 и 76% при лапаротомии [14].

В российском оригинальном исследовании, в котором проводили лапароскопический ТАС женщинам, перенесшим операции на шейке матки (по поводу дисплазии шейки матки I–II степени, рака *in situ*, элонгации и деформации шейки матки и инвазивного рака шейки матки), рассматривались две группы: во время (1-я) и до (2-я) беременности. В 1-й группе беременность завершилась с помощью планового абдоминального родоразрешения у 87%, а во 2-й – у 80% забеременевших женщин. Данные результаты свидетельствуют о высокой эффективности лапароскопического ТАС [25].

Операция проводится под общей анестезией в литотомическом положении [26]. После ТАС проводится однократная антибиотикопрофилактика широкого спектра действия [27].

Существуют также различные подходы к выбору времени наложения серкляжа. Тем не менее большинство авторов склоняется к мнению, что наиболее эффективным и безопасным является период либо до зачатия, либо в течение первого триместра [24, 28]. В отдельных статьях есть указание, что наиболее безопасным периодом для ТАС является время до зачатия, поскольку угроза выкидыша сведена к минимуму [16, 29].

ВЛИЯНИЕ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОГО СЕРКЛЯЖА НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Во многих случаях ТАС накладывается профилактически, т. е. до зачатия, что может оказывать влияние на дальнейшую фертильность. Следующее РКИ оценивало влияние ТАС на способность к зачатию, поскольку существуют свидетельства, что серкляж может способствовать развитию цервикального стеноза, изменению состава цервикальной слизи, а также приводить к повышенному числу эрозий и становиться входными воротами для инфекций, что в свою очередь может стать причиной снижения фер-

тильности [30, 31]. Пациентки были разделены на две группы: лапароскопический ТАС и низкий/высокий трансвагинальный серкляж (контрольная группа). ТАС был проведен до зачатия, а в группе контроля операция была проведена во время беременности. Оценка фертильности проводилась в сроки 6, 12 и 18 мес. после начала исследования. Статистически значимой разницы между двумя группами установить не удалось. Это подтвердилось и в другом исследовании [16], в котором частота зачатия среди пациенток, которым проводился ТАС, составила 83%, а родов живым плодом – 92%.

Профилактический ТАС может быть наложен без дальнейшего удаления после родов и оставаться эффективным в предупреждении преждевременных родов в дальнейших беременностях, однако эти данные следует исследовать более тщательно [32, 33]. Лапароскопический ТАС, который был проведен женщинам для сохранения беременности, привел ко второй и третьей беременности и родам. В первую беременность уровень неонатальной выживаемости составил 100% (22/22), при этом роды после 34 нед. произошли у 86% (19/22), во вторую беременность показатель неонатальной выживаемости равнялся 95% (21/22), а роды после 34 нед. наступили у 86% (19/22). В третью беременность оба показателя были 100% (3/3). Однако необходимо учитывать, что в данном исследовании авторы указывают в качестве недостатков исследования маленькую выборку и отсутствие контрольной группы [16].

ТРАНСАБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕРКЛЯЖ С ПОМОЩЬЮ РОБОТА DA VINCI®

Еще одним способом наложения ТАС является роботическая операция с помощью аппарата da Vinci®. Многоцентровое исследование проводило оценку эффективности роботического ТАС. У пациенток, которым был проведен профилактический ТАС, зачатие произошло в течение 9 последующих месяцев. У 63,2% имелся опыт неудачного трансвагинального серкляжа в анамнезе, а 23,5% была в прошлом проведена операция на шейке матки. В результате потери эмбриона во втором триместре снизились с 66,4 до 4,1%, а частота родов после 34 нед. была в четыре раза выше [34].

Систематический обзор роботического ТАС включал 64 пациентки, которым был проведен ТАС до (46,9%) или после зачатия (53,1%) с помощью аппарата da Vinci®. Среднее время операции составило 107,3 мин, средняя кровопотеря 62 мл. В одном случае сообщалось о интраабдоминальном кровотечении. Беременность наступила в 59 из 64 случаев, и средний срок родов составил 36,4 нед., 55/59 – роды живым плодом [17]. Роботическая ТАС имеет ряд преимуществ по сравнению с лапаротомией и лапароскопией: нет необходимости в повторных крупных лапаротомных вмешательствах, которые могут сопровождаться осложнениями по сравнению с лапаротомией, а в сравнении с лапароскопическим доступом имеет большую амплитуду и лучший доступ, а также позволяет видеть операционное поле в 3D [17, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопический ТАС является эффективным средством профилактики преждевременных родов после предыдущих неудачных попыток трансвагинального серкляжа или операций на шейке матки. Он обладает низким риском послеоперационных осложнений и способствует пролонгированию беременности до доношенного срока, а также является менее инвазивной процедурой

по сравнению с лапаротомией. Однако во многих из исследуемых статей авторы указывали на небольшую выборку пациентов и часто на отсутствие возможности рандомизации. В связи с этим требуются дальнейшие исследования эффективности и безопасности данной операции.



Поступила / Received 30.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2022
Принята в печать / Accepted 20.10.2022

Список литературы / References

- Koullali B., Westervelt A.R., Myers K., House M. Prevention of preterm birth: Novel interventions for the cervix. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):505–510. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.009>.
- Purisch S.E., Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387–391. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.009>.
- Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M., Chou D., Moller A., Narwal R. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet Lond Engl.* 2012;379(9832):2162–2172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60820-4).
- Myers K.M., Feltovich H., Mazza M., Vink J., Bajka V., Wapner R. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech.* 2015;48(9):1511–1523. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.065>.
- ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2):372–379. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000443276.68274>.
- Brown R., Gagnon R., Delisle M.-F. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(2):233–247. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.009>.
- Boelig R.C., Berghella V. Current options for mechanical prevention of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):452–460. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.003>.
- Тетруашвили Н.К., Долгушина Н.В., Баранов И.И., Кан Н.Е., Королев А.Ю., Парегов А.В. и др. Истмико-цервикальная недостаточность: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics. Tetruashvili N.K., Dolgushina N.V., Baranov I.I., Kan N.E., Korolev A.Yu., Paregov A.V. *Cervical insufficiency. Clinical recommendations.* 2021. (In Russ.) Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics.
- Shirodkar V.N. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic.* 1955;52:299–300. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=52&publication_year=1955&pages=299-300&journal=Antiseptic&author=Shirodkar+V.N.&title=A+new+method+of+operative+treatment+for+habitual+abortions+in+the+second+trimester+of+pregnancy.
- McDonald I.A. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1957;64(3):346–350. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1957.tb02650.x>.
- Ades A., Parghi S., Aref-Adib M. Laparoscopic transabdominal cerclage: Outcomes of 121 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(6):606–611. <https://doi.org/10.1111/ajo.12774>.
- Ishiooka S., Kim M., Mizugaki Y., Kon S., Isoyama K., Mizuuchi M. et al. Transabdominal cerclage (TAC) for patients with ultra-short uterine cervix after uterine cervix surgery and its impact on pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(1):61–66. <https://doi.org/10.1111/jog.13487>.
- Marchand G.J., Marchand G., Masoud A.T., Galitsky A., Sainz K., Azadi A. et al. Complications of Laparoscopic and Transabdominal Cerclage in Patients with Cervical Insufficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(4):759–768.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.014>.
- Moawad G.N., Tyan P., Bracke T., Khalil F.A., Vargas V., Gimovsky A., Marfori C. Systematic Review of Transabdominal Cerclage Placed via Laparoscopy for the Prevention of Preterm Birth. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):277–286. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.07.021>.
- Bolla D., Raio L., Imboden S., Mueller M. Laparoscopic Cerclage as a Treatment Option for Cervical Insufficiency. *Geburthshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(8):833–838. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557762>.
- Saridogan E., O'Donovan O.P., David A.L. Preconception laparoscopic transabdominal cervical cerclage for the prevention of midtrimester pregnancy loss and preterm birth: a single centre experience. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019;11(1):43–48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822953>.
- Iavazzo C., Minis E.E., Gkegkes I.D. Robotic assisted laparoscopic cerclage: A systematic review. *Int J Med Robot.* 2019;15(1):e1966. <https://doi.org/10.1002/rcs.1966>.
- Mourad J., Burke Y.Z. Needleless Robotic-Assisted Abdominal Cerclage in Pregnant and Nonpregnant Patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(3):298–299. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.12.010>.
- Gonzales S.K., Adair C.D., Torres C., Rodriguez E.D., Mohling S., Elktattah R., DePasquale S. Robotic-Assisted Laparoscopic Abdominal Cerclage Placement During Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(5):832–835. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.12.014>.
- Zaveri V., Aghajafari F., Amankwah K., Hannah M. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):868–872. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.126959>.
- Estepa R.E., Schroeder E.D., Estape R.A., Diaz J.P. Robotic Abdominal Cerclage: A Case Series with Pregnancy Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):235. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.828>.
- Shennan A., Shennan A., Chandiramani M., Bennett P., David A.L., Girling J. et al. MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(3):261.e1–261.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.040>.
- Clark N.V., Einarsson J.I. Laparoscopic abdominal cerclage: a highly effective option for refractory cervical insufficiency. *Fertil Steril.* 2020;113(4):717–722. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.007>.
- Tulandi T., Alghanaim N., Hakeem G., Tan X. Pre and post-conceptional abdominal cerclage by laparoscopy or laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(6):987–993. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.05.015>.
- Курцер М.А., Азиев О.В., Панин А.В., Егикян Н.М., Болдина Е.Б., Грабовская А.А. Лапароскопический серкляж при истмико-цервикальной недостаточности, вызванной ранее перенесенными операциями на шейке матки. *Акушерство и гинекология.* 2017;(5):58–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.58-62>. Kurtzer M.A., Aziev O.V., Panin A.V., Egikyan N.M., Boldina E.B., Grabovskaya A.A. Laparoscopic cerclage in isthmio-cervical insufficiency caused by previously undergone cervical surgery. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2017;(5):58–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.58-62>.
- Wang Y.-Y., Duan H., Zhang X., Wang S., Gao L. A Novel Cerclage Insertion: Modified Laparoscopic Transabdominal Cervical Cerclage with Transvaginal Removing (MLTCC-TR). *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(6):1300–1307. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.09.774>.
- Svigos J., Bascomb K., Grivell R., Parange A. Policy. *Perinatal Practice Guideline: Cervical Insufficiency and Cerclage.* SA Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice 14 November 2017. Available at: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/76cd76004ee1f-7c6b183bdd150ce4f37/Cervical+Insufficiency+and+Cerclage_PPG_v4_0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-76cd76004ee1f-7c6b183bdd150ce4f37-nxruhug.
- Chen Y., Liu H., Gu J., Yao S. Therapeutic effect and safety of laparoscopic cervical cerclage for treatment of cervical insufficiency in first trimester or non-pregnant phase. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7710–7718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509266>.

29. Dawood F., Farquharson R.G. Transabdominal cerclage: preconceptual versus first trimester insertion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:27–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.035>.
30. Plante M., Gregoire J., Renaud M.J., Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):290–297. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.345>.
31. Li X., Li J., Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy: A systematic review. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 2015;51(13):1751–1759. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.012>.
32. Ades A., Hawkins D.P. Laparoscopic Transabdominal Cerclage and Subsequent Pregnancy Outcomes When Left In Situ. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):1195–1198. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003263>.
33. Hawkins E., Nimaroff M. Vaginal erosion of an abdominal cerclage 7 years after laparoscopic placement. *Obstet Gynecol.* 2014;123(Suppl. 2):420–423. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182a7114a>.
34. Tyan P., Tyan J., Mourad J., Wright B., Winter M., Garza D. et al. Robot-assisted transabdominal cerclage for the prevention of preterm birth: A multicenter experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;232:70–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.013>.

Информация об авторах:

Аверьякина Мария Николаевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; averyaskina_m_n@student.sechenov.ru

Бахтияров Камил Рафаэльевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; doctorbah@mail.ru

Чилова Раиса Алексеевна, д.м.н., доцент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; rtchilova@gmail.com

Information about the authors:

Mariia N. Averiaskina, Student of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; averyaskina_m_n@student.sechenov.ru

Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctorbah@mail.ru

Raisa A. Chilova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; rtchilova@gmail.com

Особенности клинической картины и выраженности болевого синдрома у девочек с генитальным эндометриозом на фоне консервативной терапии заболевания в подростковом возрасте

Е.П. Хашченко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

М.Ю. Пустынникова², <https://orcid.org/0000-0002-8014-114X>, m.pustynnikova@inbox.ru

С.О. Кюрдзиди³, <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>, dr.kyurdzidis@gmail.com

Е.В. Уварова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

И.А. Сальникова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6997-643X>, i_salnikova@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1

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

Резюме

Введение. Эндометриоз характеризуется хроническим течением и значительно влияет на качество жизни молодых пациенток. **Цель.** Изучить особенности клинической картины и болевого синдрома у девочек-подростков с генитальным эндометриозом на фоне терапии в течение 1 года.

Материалы и методы. В проспективное продольное исследование включены 32 девочки (14–17 лет) с подтвержденным диагнозом генитального эндометриоза. Проведена оценка клинической картины и выраженности болевого синдрома на фоне консервативной терапии препаратом НПВС (напроксен) с целью купирования дисменореи и гестагеном (диеногест) в течение 1 года.

Результаты. Основной жалобой девочек с эндометриозом являлась боль, появляющаяся у большинства накануне менструации или в середине цикла с менархе (64%) или усилившаяся через 1–1,5 года после менархе (23%) до значений очень интенсивной боли по ВАШ ($8,3 \pm 1,6$ балла) тянущего (44%) или схваткообразного (25%) характера. Треть подростков отмечали ежедневную боль (24%), большинство (75%) – жалобы на ограничение повседневной активности и работоспособности, гастроинтестинальные симптомы (44%) и дизурию (22%). Через 1 год на фоне лечения гестагенами и НПВС у пациенток значительно снизилась выраженность боли в дни менструации ($p < 0,001$), а также вне менструации ($p < 0,001$), частота ограничения повседневной активности ($p < 0,001$), слабости, снижения работоспособности в дни менструации ($p < 0,001$), гастроинтестинальных симптомов ($p < 0,001$) и нарушения мочеиспускания ($p < 0,001$), а также необходимость в обязательном приеме обезболивающих препаратов ($p < 0,001$).

Заключение. На фоне консервативной терапии эндометриоза у пациенток подросткового возраста в течение 1 года отмечено значимое снижение болевого синдрома и клинических проявлений дисменореи на фоне улучшения качества жизни. В изучаемой группе не было отмечено усиления или учащения приступов головной боли, а также значимого изменения ИМТ, что говорит о хорошей переносимости и способствует приверженности к лечению молодых пациенток.

Ключевые слова: аденомиоз, психоэмоциональный статус, дисменорея, болевой синдром, диеногест, нестероидный противовоспалительный препарат, напроксен

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения «Роль нарушений энергетического метаболизма и иммунной защиты в развитии разных форм эндометриоза, разработке персонализированной терапии и прогнозе ее эффективности в раннем репродуктивном периоде (с менархе до 18 лет)» 18-A21.

Для цитирования: Хашченко Е.П., Пустынникова М.Ю., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Сальникова И.А. Особенности клинической картины и выраженности болевого синдрома у девочек с генитальным эндометриозом на фоне консервативной терапии заболевания в подростковом возрасте. *Медицинский совет.* 2022;16(23):236–246. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-236-246>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the clinical picture and severity of pain syndrome in girls with genital endometriosis on the background of conservative therapy of the disease in adolescence

Elena P. Khashchenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

Margarita Yu. Pustynnikova², <https://orcid.org/0000-0002-8014-114X>, m.pustynnikova@inbox.ru

Stanislav O. Kyurdzidis³, <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>, dr.kyurdzidis@gmail.com

Elena V. Uvarova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

Irina A. Salnikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6997-643X>, i_salnikova@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia

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

Abstract

Introduction. Endometriosis is characterised by a chronic course and significantly affects the quality of life of young patients.

Aim. To study the features of the clinical picture and pain syndrome in adolescent girls with genital endometriosis against the background of 1 year of therapy.

Materials and methods. A prospective longitudinal study included 32 girls (14–17 years old) with a confirmed diagnosis of genital endometriosis. The clinical picture and severity of pain syndrome were assessed against the background of conservative therapy with NSAID (naproxen) to relieve dysmenorrhea and gestagen (dienogest) for 1 year.

Results. The main complaint of girls with endometriosis was pain, which appeared on the day before menstruation or in the middle of the cycle since menarche (64%) or increased in 1–1.5 years after menarche (23%) to very intense pain (8.3 ± 1.6 V scale) of a tensive (44%) or clutching (25%) nature. One third of adolescents reported daily pain (24%), the majority (75%) complained of restricted daily activity and performance, gastrointestinal symptoms (44%) and dysuria (22%). After 1 year of treatment with gestagens and NSAIDs patients had a significant decrease in pain on the days of menstruation ($p < 0.001$), as well as outside menstruation ($p < 0.001$), frequency of restriction of daily activities ($p < 0.001$), weakness, lowered working capacity on menstrual days ($p < 0.001$), gastrointestinal symptoms ($p < 0.001$) and urinary disorders ($p < 0.001$) and the need for mandatory pain medication ($p < 0.001$).

Conclusion. A significant reduction in pain syndrome and clinical manifestations of dysmenorrhea against the background of an improved quality of life was observed in the adolescent patients during 1 year of conservative endometriosis therapy. No intensification or increase in the frequency of headache attacks or significant changes in BMI were observed in the study group, which is indicative of good tolerance and contributes to treatment adherence in young female patients.

Keywords: adenomyosis, psychoemotional status, dysmenorrhoea, pain syndrome, dienogest, non-steroidal anti-inflammatory drug, naproxen

Acknowledgments. The work was supported by the state task of the Ministry of Health “The role of disorders of energy metabolism and immune defense in the development of various forms of endometriosis, the development of personalized therapy and the prediction of its effectiveness in the early reproductive period (from menarche to 18 years)” 18-A21.

For citation: Khashchenko E.P., Pustynnikova M.Yu., Kyurdzidi S.O., Uvarov E.V., Salnikova S.A. Features of the clinical picture and severity of pain syndrome in girls with genital endometriosis on the background of conservative therapy of the disease in adolescence. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):236–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-236-246>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди соматических заболеваний, сопровождаемых психическими нарушениями, патология репродуктивной системы занимает значимые позиции [1, 2]. Сочетание двух патологий – гинекологической и психической – ухудшает клинический и социальный прогноз каждой из них [3]. По существующим представлениям эндометриоз является самым частым и тяжелым гинекологическим недугом у женщин репродуктивного возраста, отрицательно сказывающимся на психическом и физическом состоянии и качестве жизни.

Основным проявлением эндометриоза является синдром хронической тазовой боли. Боль затрагивает различные области тела и возникает при различных видах деятельности: ходьбе, дефекации, половом акте [4, 5]. По некоторым данным, неблагоприятное влияние эндометриоза на качество жизни и психическое здоровье пациенток более выражено, чем при других гинекологических заболеваниях. Исследования показывают, что из-за боли ухудшение качества жизни при эндометриозе можно сравнить с таковым при раке [6].

Проблема боли приводит не только к физическим страданиям, но и к психологической нагрузке. Проведенные исследования показывают, что женщины с эндометриозом страдают от гипералгезии (повышенной чувствительности к боли) и аллодинии (боль как реакция на раздражители, которые у здоровых людей ее не вызывают) [7].

При хроническом болевом синдроме наиболее часто встречающимися психическими нарушениями являются аффективные расстройства различной степени выраженности. Считается, что синдром хронической тазовой боли и депрессия имеют общий патогенетический механизм развития. Было показано, что длительно существующий болевой синдром при эндометриозе является фактором риска возникновения вторичных психических расстройств, при этом тревога и депрессия усугубляют субъективное ощущение боли [1, 8]. Отечественные исследования подтверждают высокий уровень невротизации, ипохондрическое состояние, эмоциональную лабильность у женщин с эндометриозом [9].

Известно, что наиболее часто клинические симптомы эндометриоза развиваются с подросткового возраста,

однако в некоторых исследованиях описаны случаи эндометриоза, возникающие задолго до менархе [10]. Популяционные исследования распространенности хронической тазовой боли среди подростков единичны [11], однако показано, что эндометриоз является частой причиной дисменореи и хронической тазовой боли у подростков [12]. Среди подростков, перенесших лапароскопию для определения этиологии тазовой боли, эндометриоз был обнаружен в 60% всех случаев и у 75% подростков с резистентной к медикаментозному лечению дисменореей [13]. Боль, связанная с эндометриозом у подростков, включает дисменорею, нециклическую боль, боль, связанную с дефекацией и мочеиспусканием, и диспареунию у сексуально активных девочек подросткового возраста [14]. При этом в литературе практически отсутствуют работы по изучению психоэмоционального статуса девочек подросткового возраста с генитальным эндометриозом [15].

Патогенетические механизмы развития заболевания остаются не до конца изученными и представляют собой комплекс множества процессов. Несомненно, одно из центральных звеньев патогенеза эндометриоза занимает воспаление. Нет единого мнения, является ли воспаление частью процесса, провоцирующего заболевание, или фактором, который играет роль в хронизации заболевания [16].

Известно, что эстрадиол увеличивает выработку простагландина E2 по механизму прямой связи, активируя циклооксигеназу (ЦОГ) 2 в эндотелиальных клетках матки, активируя воспаление и участвуя в формировании боли [17]. Во многих исследованиях было показано повышение концентраций интерлейкина (IL) 1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли α (TNF- α), CCL2, CCL5 (хемокиновые лиганды) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) у пациенток с эндометриозом. Провоспалительные цитокины активируют транскрипционный фактор NF- κ B, который усиливает воспалительную реакцию и противодействует противовоспалительным эффектам прогестерона [18]. В связи с центральной ролью простагландин в клинической картине заболевания нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) остаются первой линией терапии боли, связанной с эндометриозом.

Известно, что у пациенток с эндометриозом наблюдаются aberrации в распределении иммунных клеток, и хотя общее количество лимфоцитов в кровотоке остается неизменным, количество лимфоцитов в перитонеальной жидкости увеличивается [19]. Концентрация перитонеальных макрофагов также увеличивается, и в связи с изменением поляризации из провоспалительного в противовоспалительный фенотип они парадоксальным образом стимулируют эндометриоидные поражения за счет активации нейро- и ангиогенеза, улучшая трофику и питание гетеротопий [20]. Кроме того, устойчивость эндометриоидных гетеротопий может повышаться за счет снижения цитотоксичности естественных киллеров (NK-клетки) [21].

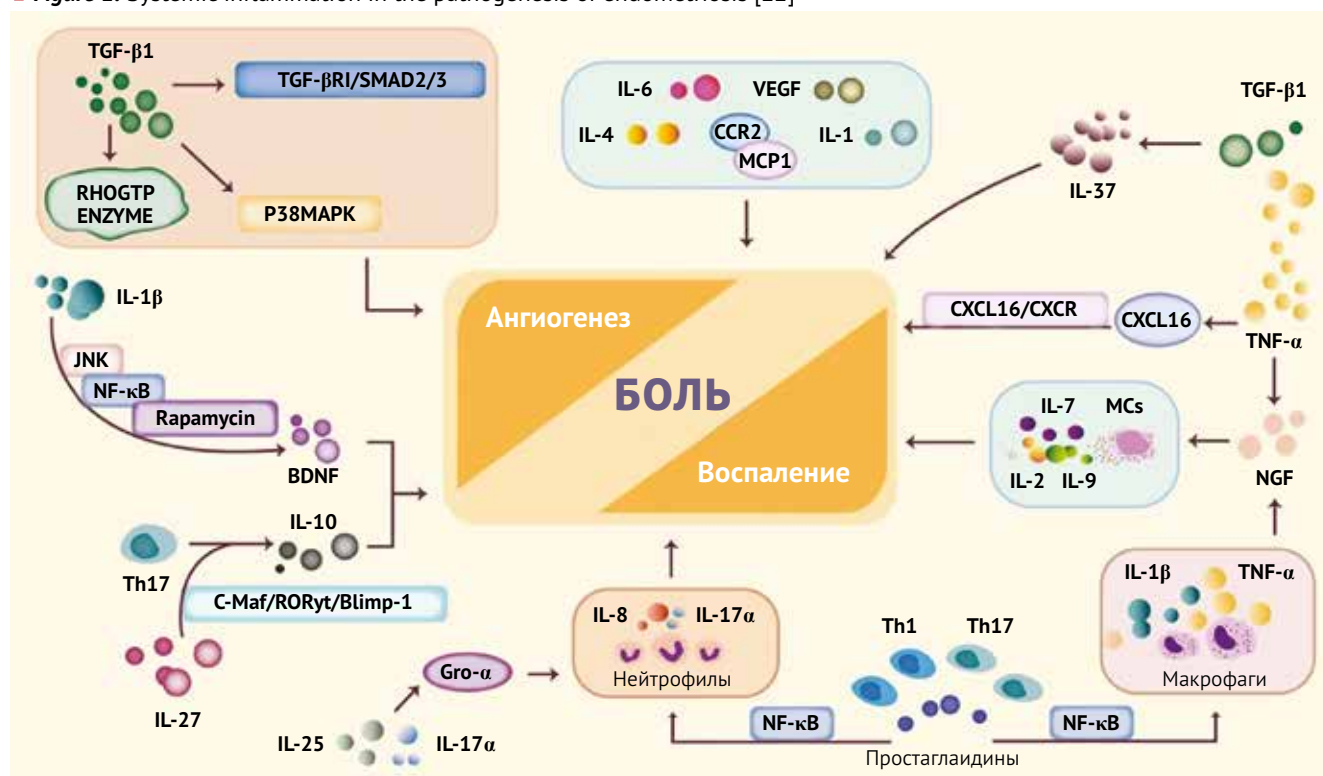
Схематически роль системного воспаления в патогенезе эндометриоза представлена на рис. 1 [22]. Комплекс-

ное взаимодействие между резидентными иммунными клетками и стромальными клетками матки модулирует биосинтез и высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов, что приводит к локальной вазоконстрикции и локальной гипоксии [23]. Менструальные выделения ретроградно попадают в брюшную полость, и эндометриальные клетки получают возможность имплантации в окружающие ткани и брюшину [24]. Во время образования поражений в эндометриоидные очаги рекрутируются воспалительные клетки. Вовлеченные воспалительные клетки секретируют многочисленные воспалительные факторы. Макрофаги секретируют факторы семейства IL-1 (включая IL-1 β , IL-37 и др.), IL-6 и TNF- α и способствуют их высвобождению [25]. Тучные клетки выделяют IL-2, -3, -6, -7, -9, -10, -25, NGF (фактор роста нервов) и др. [26, 27]. Нейтрофилы выделяют IL-8, IL-17 и IL-17 α [28]. Кроме того, другие воспалительные клетки секретируют такие факторы, как IL-33, MCP1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1-го типа), IL-10 и IL-4. В свою очередь, эндометриоидные поражения могут индуцировать экспрессию простагландинов, гликоделина и других медиаторов воспаления и веществ, связанных с болью [29]. Связанные с воспалением цитокины, хемокины, другие медиаторы воспаления и вещества, связанные с болью, воздействуют на воспалительные клетки, что в конечном счете приводит к увеличению количества воспалительных клеток в очагах поражения и формированию новой воспалительной микросреды. Результатом данного порочного круга воспаления на фоне эндометриоза является рост, инфильтрация и распространение эндометриоидных гетеротопий, которые привлекают новые воспалительные клетки и молекулы (рис. 1) [22].

Связь показателей психического здоровья и уровня воспаления была впервые отмечена еще в 1887 г. Юлиусом Вагнер-Яурегом из Венского университета, что сделало его единственным психиатром, когда-либо получившим Нобелевскую премию (в 1927 г.) [30]. Многие исследователи впоследствии подтвердили связь большой частоты симптомов аффективных расстройств с повышенным уровнем воспалительных маркеров [31–34]. В одном из метаанализов было показано, что психологический стресс связан с острой воспалительной реакцией и повышением уровня IL-6, IL-1 β , TNF- α и С-реактивного белка (СРБ) [35]. Представляется, что существует двунаправленное взаимодействие между воспалением и расстройствами настроения: воспаление может вызывать симптомы расстройств настроения и, наоборот, создавать потенциальную петлю положительной обратной связи [36].

Таким образом, снижение показателей воспаления в периферической крови может быть эффективным методом не только снижения выраженности симптомов аффективных расстройств, но и улучшения прогноза эффективности лечения эндометриоза как воспалительного заболевания. Учитывая взаимосвязь патогенетических механизмов формирования болевого синдрома и развития эндометриоза, обоснованным является применение НПВС

● **Рисунок 1.** Системное воспаление в патогенезе эндометриоза [22]
 ● **Figure 1.** Systemic inflammation in the pathogenesis of endometriosis [22]



BDNF – нейротрофический фактор мозга; Blimp-1 – белок-1 созревания, индуцированный В-лимфоцитами; CCR2 – C-С рецептор хемокина 2; C-Maf – транскрипционный фактор Maf; CXCL16 – хемокиновый лиганд 16; CXCR – рецептор хемокинов; Gro-α – белок, регулирующий рост α; IL – интерлейкин; JNK – протеинкиназа JNK; MCP1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; MCs – тучные клетки; NGF – фактор роста нервов; NF-κB – ядерный фактор κB; P38MAPK – сигнальный путь MAPK p38; Rapamycin – рапамидин; RHO GTP ENZYME – ГТФаза семейства Rho; RORyt – транскрипционный фактор; TGF-βRI/SMAD2/3 – сигнальный путь; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор β1; Th – Т-хелперы; TNF-α – фактор некроза опухоли α; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов;

в качестве первой линии терапии заболевания, в том числе на фоне применения гормональных препаратов.

Лечение эндометриоза у подростков аналогично лечению у взрослых, особое внимание уделяется оптимизации долгосрочного прогноза терапии, сохранения репродуктивного потенциала и качества жизни, в том числе сексуального здоровья. Однако данные об эффективности различных видов терапии генитального эндометриоза, включающие оценку психоэмоционального статуса и качества жизни, ограничены [14]. Данные существующих исследований свидетельствуют о том, что эндометриоз в подростковом возрасте представляет собой одну из центральных медико-социальных проблем, требует оптимизации диагностических и лечебных мероприятий с обязательным учетом показателей психоэмоционального статуса и влияния на качество жизни пациенток.

Учитывая вышеизложенное, **целью** работы явилось изучение особенностей клинической картины и болевого синдрома у девочек-подростков с генитальным эндометриозом на фоне консервативной терапии в течение 1 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование на базе 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) Научного медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, в которое

вошли 32 пациентки в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «генитальный эндометриоз», проходившие стационарное и последующее амбулаторное лечение. Оценку клинической картины и особенностей болевого синдрома проводили до назначения терапии и через 1 год на фоне терапии. В качестве патогенетической терапии заболевания согласно инструкции использовали препарат гестагена (диеногест в дозе 2 мг) ежедневно длительно без перерывов. С целью купирования болевого синдрома в дни менструации или вне менструальных выделений использовали препарат НПВС с неселективным ингибитором активности ЦОГ 1-го и 2-го типа (содержащий напроксен натрия 275 мг) не чаще чем 3 раза в день не более 5 дней.

Критерии включения:

- возраст 14–17 лет включительно (после наступления менархе);
- подтвержденный диагноз эндометриоза по данным лапароскопии или гистероскопии;
- наличие результатов необходимых лабораторно-инструментальных исследований:
 - общий анализ крови;
 - гормональный профиль;
 - биохимический анализ крови с уровнем СРБ;
 - анализ крови на онкомаркер СА-125;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие пороков развития половой системы, связанных с нарушением оттока менструальной крови;
- инфекционные заболевания;
- эндокринопатии;
- отсутствие необходимых лабораторно-инструментальных исследований и клинико-диагностических шкал.

Дизайн исследования

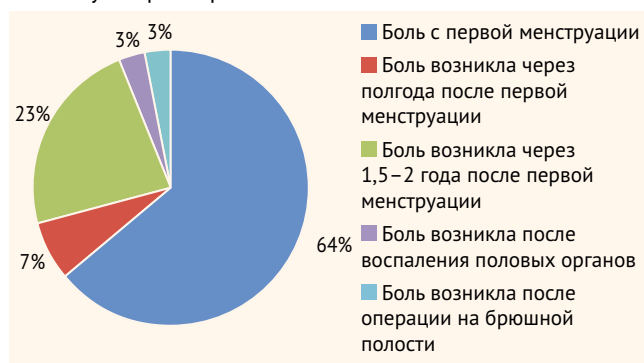
Проведено проспективное лонгитюдное (продольное) исследование. На первом этапе была выполнена оценка анамнестических параметров пациенток до начала лечения на основании данных конфиденциальной анкеты пациента, болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). На втором этапе была проведена сравнительная и статистическая оценка параметров у пациенток через 1 год на фоне терапии.

ВАШ представляет собой горизонтальный отрезок прямой длиной 10 см. Его начало соответствует отсутствию болевого ощущения (боли нет), а конечная точка отражает мучительную нестерпимую боль (невыносимая боль). Пациенткам было предложено сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых ими болей во время менструаций. Расстояние между началом отрезка (боли нет) и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицируется как слабая, от 2 до 4 см – умеренная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – сильнейшая и до 10 см – невыносимая.

Конфиденциальная анкета пациента – анкета, состоящая из 157 пунктов, комплексно оценивающих анамнез, жалобы, симптомы и клинику заболевания пациентки гинекологического профиля. В анкете отражены такие параметры, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), ритм менструаций, их обильность, наличие кровяных выделений вне менструальных дней, их характер, наличие болезненности во время менструального цикла, локализацию и характер боли, необходимость приема обезболивающих таблеток во время менструаций, ограничение повседневной активности и физический дискомфорт, наличие эндометриоза и хронической тазовой боли

● **Рисунок 2.** Характеристика времени возникновения менструальной боли в изучаемой выборке пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте

● **Figure 2.** Characteristics of the time of menstrual pain onset in the study sample of patients with endometriosis in adolescence



у родственников. Анкета составлена коллективом авторов Научного медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова.

Описательная статистика и анализ результатов исследования были проведены с помощью программы IBM SPSS Statistics 28.0.1.0. Статистический анализ значимости клинических изменений группы до и после лечения оценивали с помощью Т-критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Связь считалась значимой для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациенток исследуемой выборки возраст менархе (возраст наступления первой менструации) находился в промежутке 11–15 лет. У 9% (3) пациенток ритм установился сразу после первой менструации, у 47% (15) – через 1 год после первой менструации, у 44% (14) ритм менструаций не установился. Более трети пациенток в исследуемой группе характеризовались нарушением менструального цикла: у 16% (5) пациенток менструации повторяются чаще 21 дня, у 6% пациенток продолжительность менструации составляет более 8 дней, 56% (18) пациенток охарактеризовали менструации как обильные.

Среднее значение ИМТ у пациенток с эндометриозом в изучаемой группе составило $20,6 \pm 3,4$ кг/м². У 37% (12) пациенток ИМТ составил меньше 18 кг/м², у 47% (15) – 18–30 кг/м², у 16% (5) – более 30 кг/м².

Кроме того, 28% (9) пациенток в выборке отмечали наличие мажущих кровяных выделений вне менструации. У 54% (7) из них мажущие кровяные выделения появлялись в середине цикла, у 31% (4) – накануне менструации (за 3 дня до начала менструации), у 15% (2) – в течение 3–5 дней до и после каждой менструации. У 56% (5) пациенток, отмечавших наличие мажущих кровяных выделений вне менструации, был установлен диагноз «наружный генитальный эндометриоз» и «аденомиоз», у 33% (3) – только «наружный генитальный эндометриоз», у 11% (1) – только «аденомиоз».

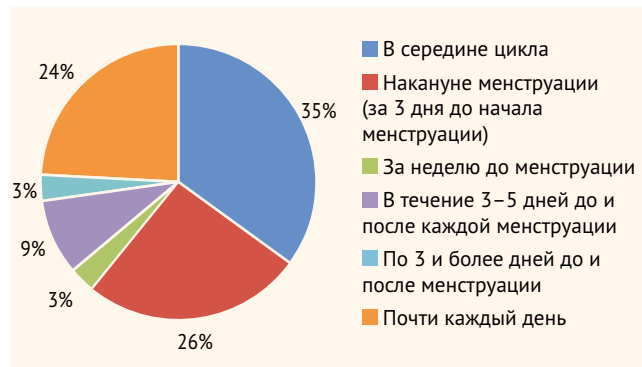
У большинства (64% (19)) пациенток в выборке менструальная боль возникла с первой менструации, у 23% (7) – через 1,5–2 года после первой менструации, у 7% (2) – через полгода после первой менструации, у 3% (1) – после воспаления половых органов, у 3% (1) – после операции на брюшной полости (рис. 2).

При оценке времени наступления боли во время менструального цикла было выявлено, что у 35% пациенток боль наступает в середине цикла, у 26% – накануне менструации (за 3 дня), у 24% – почти каждый день, у 9% – в течение 3–5 дней до и после каждой менструации, у 3% – за неделю до менструации, у 3% – по 3 дня и более до и после менструации (пациентки могли выбрать более одного значения). Распределение времени наступления боли во время менструального цикла представлено на рис. 3.

У многих (40%) пациенток в последние 3 мес. от момента анкетирования локализация боли определя-

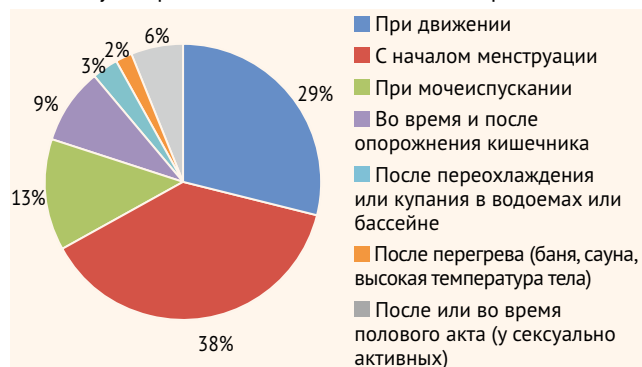
● **Рисунок 3.** Характеристика времени наступления менструальной боли во время менструального цикла у пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте

● **Figure 3.** Characteristics of the time of menstrual pain onset during the menstrual cycle in patients with endometriosis in adolescence



● **Рисунок 5.** Определение параметров усиления менструальной боли в изучаемой выборке пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте

● **Figure 5.** Measurement of menstrual pain exacerbation in a study sample of adolescent endometriosis patients



лась в области низа живота (над лонем), у 21% – в области поясницы, 13% пациенток отмечали разлитую боль без четкой локализации, у 11% была боль в паховой области слева, у 10% – в паховой области справа, у 4% – в промежности, у 1% – в крестце (пациентки могли выбрать более одного значения) (рис. 4).

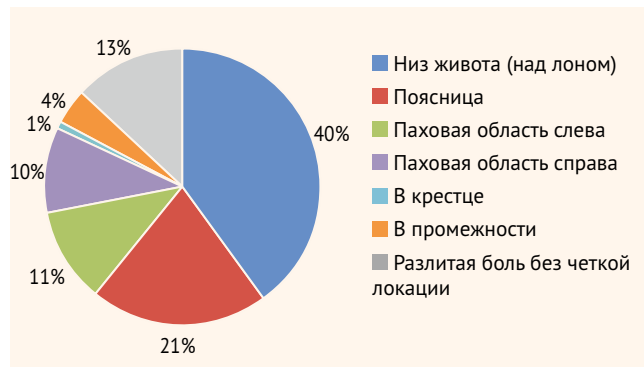
При оценке характера боли 44% пациенток определили боль параметром «ноющая, тянущая», 25% – «схваткообразная», 20% – «режущая, колющая», 10% – «давящая», 1% – «пекущая (жгучая)» (пациентки могли выбрать более одной характеристики).

У большинства пациенток (53% (17)) выборки боль после менархе не изменилась, у 44% (14) усилилась, у 3% (1) изменилась.

Было выявлено, что у пациенток присутствуют и другие проявления эндометриоза. Так, 41% пациенток отмечают наличие таких гастроинтестинальных симптомов, как тошнота, диарея, боль во время дефекации, а 21% – нарушения мочеиспускания. Кроме того, при ответе на вопрос: «Усиливается ли менструальная боль?» 38% пациенток указали, что менструальная боль усиливается с началом менструации, 29% – что менструальная боль усиливается при движении, 13% пациенток отмечают усиление боли

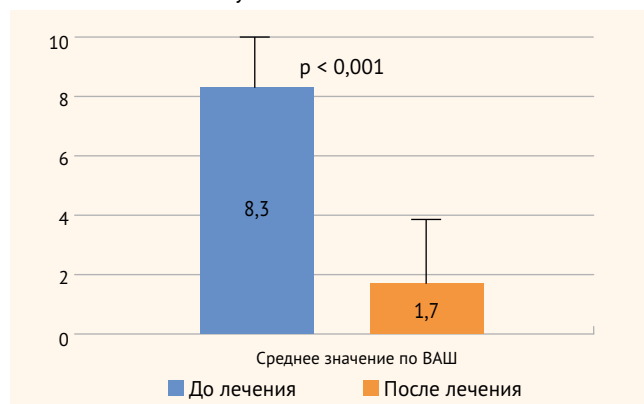
● **Рисунок 4.** Характеристика локализации боли в последние три месяца в изучаемой выборке пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте

● **Figure 4.** Characteristics of the localisation of pain in the last three months in the study sample of patients with endometriosis in adolescence



● **Рисунок 6.** Сравнение выраженности болевого синдрома в выборке до лечения и через 1 год

● **Figure 6.** Comparison of pain intensity in the sample before treatment and after 1 year



при мочеиспускании, 9% – во время и после опорожнения кишечника, 6% – после или во время полового акта (у сексуально активных), 3% – после переохлаждения или купания в водоемах или бассейне, 2% – после перегрева (баня, сауна, высокая температура тела) (рис. 5).

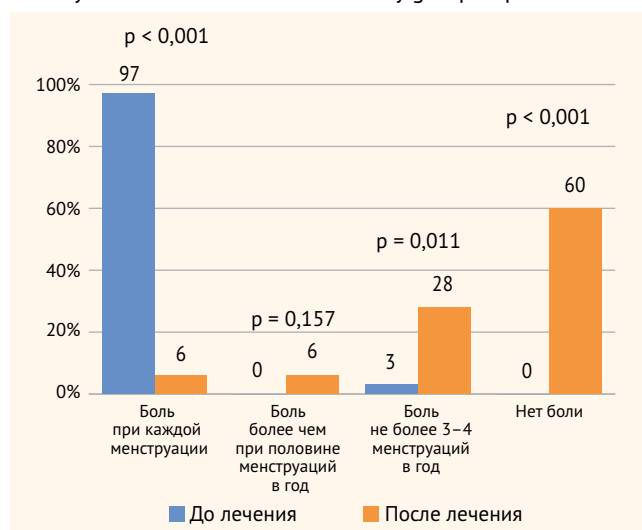
62% пациенток отметили, что у родственников (мать, сестры, тети, бабушки по отцовской и материнской линии) имеют или имели в анамнезе эндометриоз или маточные кровотечения. Половина пациенток (50%) отметила, что у родственников есть или были жалобы на хроническую тазовую/менструальную боль.

Болевой синдром оценивался с помощью ВАШ до лечения и через год на фоне лечения гестагенами в комбинации с НПВС (Нексемезин) для купирования болевого синдрома при его возникновении. В выборке были получены следующие результаты. Среднее значение оценки боли по ВАШ до лечения составляло $8,3 \pm 1,6$ балла. Через год после начала лечения средний балл по ВАШ составлял $1,7 \pm 2,1$, что отражает значительное снижение выраженности болевого синдрома в выборке (рис. 6).

Также с помощью конфиденциальной анкеты пациента была определена частота болевого синдрома во время

● **Рисунок 7.** Болезненность во время менструального цикла до лечения и через 1 год на фоне лечения в изучаемой группе пациенток

● **Figure 7.** Pain during the menstrual cycle before treatment and 1 year after treatment in the study group of patients



менструации до лечения и через год. Было определено, что до лечения у 97% (31) девочек присутствовала боль при каждой менструации, только у 3% (1) девочек до лечения менструальная боль присутствовала не более 3–4 менструаций в год. Через год после лечения лишь 6% (2) девочек имели боль при каждой менструации, 60% (19) девочек через год после лечения не испытывали менструальной боли, 28% (9) испытывали менструальную боль не более 3–4 менструаций в год, 6% (2) испытывали менструальную боль более чем при половине менструаций в год (рис. 7).

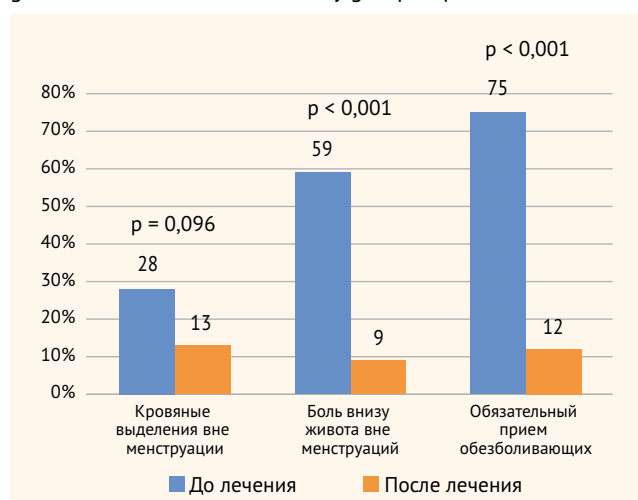
Также по конфиденциальной анкете пациента были оценены такие параметры, как кровяные выделения вне менструаций, боль внизу живота вне менструаций и обязательный прием обезболивающих при каждой менструации. Было выявлено, что до лечения кровяные выделения вне менструаций были у 28% (9) по сравнению с 12% (4) через год после лечения. Стоит отметить, что 41% (13) пациенток на фоне лечения указывают на отсутствие менструальных кровотоков.

Боль внизу живота вне менструаций также снизилась: 60% (19) девочек до лечения испытывали боль внизу живота, тем временем после лечения лишь 10% (3) девочек имели данный симптом. Необходимость приема обезболивающих препаратов при каждой менструации также снизилась: у 75% девочек до лечения была необходимость принимать обезболивающие средства при каждой менструации по сравнению с 12% (4) девочек после лечения. Также уменьшилось количество принимаемых обезболивающих препаратов (рис. 8).

Как видно из данных, представленных на рис. 9, у пациенток значительно уменьшились клинические проявления дисменореи через год на фоне лечения по сравнению с состоянием до начала лечения по показателям ограничения повседневной активности и работоспособности, связанной с болевым синдромом,

● **Рисунок 8.** Сравнительная характеристика симптомов эндометриоза до лечения и через год на фоне лечения в изучаемой группе пациенток

● **Figure 8.** Comparative characteristics of endometriosis symptoms before treatment and after 1 year against the background of treatment in the study group of patients



● **Рисунок 9.** Клинические проявления дисменореи до лечения и через год на фоне лечения в изучаемой группе пациенток

● **Figure 9.** Clinical manifestations of dysmenorrhoea before treatment and after one year against the background of treatment in the study group of patients



а также нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеиспускания.

В изучаемой группе на фоне лечения пациентки реже испытывали частые приступообразные головные боли (с 12 до 0%), что не имело статистической значимости. При этом уменьшение частоты приступообразной (мигренозной) головной боли у пациенток с эндометриозом на фоне лечения согласуется с данными литературных источников о том, что существует коморбидная связь между этими двумя болевыми расстройствами. Стоит отметить, что головная боль сама по себе может быть побочным эффектом приема препаратов

прогестагенов. В изучаемой группе нами не было отмечено усиления или учащения приступов головной боли на фоне лечения, что позволило продолжить используемую консервативную терапию заболевания. Кроме того, было отмечено отсутствие значимого изменения ИМТ на фоне лечения, что также говорит о хорошей переносимости и способствует высокой удовлетворенности лечением среди пациенток подросткового возраста с генитальным эндометриозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Множество симптомов, связанных с эндометриозом, таких как тазовая боль, менструальная боль и кровяные выделения вне менструального цикла, являются серьезной проблемой для здоровья женщин репродуктивного возраста. При этом в большинстве случаев боль возникает с первой менструации и наблюдается не только во время менструации, но и в другие дни цикла. Учитывая задержку в постановке диагноза в среднем на 10 лет, что особенно характерно для молодой группы пациенток, данные симптомы приводят к гиперталгии, центральной сенситизации, развитию признаков тревожно-депрессивных симптомов и в целом способствуют прогрессированию заболевания, образуя порочный круг. Это подтверждают результаты многочисленных исследований, которые показали, что эндометриоз отрицательно влияет на общее психологическое состояние женщин и их партнеров [37].

Различная локализация, в том числе в нетипичных местах (разлитая боль без четкой локализации, паховая область, промежность, крестец), а также различные проявления болевого синдрома (такие как пекущая, режущая, колющая, давящая боль), широко представленные в выборке пациенток, могут быть проявлением нейропатической боли. Они могут быть объяснены дисрегуляцией иммунного ответа и функции макрофагов и нарушений со стороны иннервации, опосредуемой эстрогенами в очагах эндометриоза. Эстроген-зависимое воспаление в очагах эндометриоза имеет множество механизмов активации нейрогенеза чувствительных и симпатических нервных окончаний на фоне усиления локального провоспалительного статуса. Стойкая стимуляция воспалительными цитокинами ноцицепторов периферических нервных окончаний усиливает нейровоспаление посредством высвобождения воспалительных нейротрансмиттеров. Нейроиммунное взаимодействие, регулируемое эстрогенами, играет ключевую роль в сенситизации периферических нервов и усиливает описанные проявления нейропатической боли при эндометриозе [38].

Интерес представляет взаимосвязь сниженного или повышенного ИМТ у пациенток с эндометриозом и развитием аффективных симптомов. Потенциальная взаимосвязь между данными параметрами может быть предположена на основании наличия статистически значимой связи между низким ИМТ и высокими баллами по шкале ВАШ ($p = 0,009$), обнаруженной в данном

исследовании. В поддержку данной теории говорят результаты исследований, в которых было показано, что стрессовые стимулы, связанные с диетическими ограничениями или высокой физической активностью, которые могут быть проявлениями такого заболевания, как нервная анорексия, по-видимому, способствуют развитию эндометриоза [39]. В то же время T.G. Goetz et al. в эксперименте на мышах продемонстрировали, что эндометриоз способствует снижению массы тела за счет нарушения печеночного метаболизма. Они показали более высокую экспрессию четырех генов, связанных с анорексигенным эффектом, и сниженную экспрессию двух генов, связанных с ожирением и нарушением обмена веществ, у мышей с индуцированным эндометриозом [40].

Лечение эндометриоза может быть гормональным или хирургическим. Лапароскопия остается золотым стандартом диагностики эндометриоза у подростков и взрослых. Различные препараты прогестерона остаются одной из наиболее эффективных неинвазивных терапевтических тактик лечения эндометриоза с минимальными рисками и максимальным клиническим эффектом. A.D. Eber et al. оценили применение диеногеста у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с клиническим подозрением на эндометриоз и выявили значительное снижение выраженности болевого синдрома [41]. В нашем исследовании комбинация диеногеста с НПВС с целью купирования боли показала высокую эффективность в лечении как болевого синдрома, так и сопутствующих симптомов эндометриоза. В группе исследования через год на фоне лечения диеногестом в непрерывном режиме и НПВС при необходимости у пациенток значительно снизились показатели по шкале ВАШ ($p < 0,001$), уменьшилось число пациенток, отмечающих боль вне менструаций ($p < 0,001$), а также большинство пациенток ($p < 0,001$) к концу первого года наблюдения отметили снижение необходимости частого приема обезболивающих препаратов. Значимый терапевтический эффект комбинации препаратов, скорее всего, достигается благодаря тому, что снижение продукции простагландинов на фоне приема ингибитора ЦОГ 1-го и 2-го типа пролонгируется и дополняется действием диеногеста, который также имеет противовоспалительный эффект, путем ингибирования продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерферон γ и IL-12), сверхэкспрессируемых в очагах эндометриоза, и увеличения продукции противовоспалительных цитокинов, включая IL-10. Кроме того, в антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные, прогестины также ингибируют воспалительные процессы, а в эпителиальных клетках на участках слизистой оболочки прогестины способствуют репарации и пролиферации [42].

Ведение хронической тазовой боли как симптома эндометриоза у молодых пациенток часто является более сложным, чем у взрослых женщин, поскольку врачи обращаются как к подростку, так и к его родителям, принимается во внимание молодой возраст пациентки, ее долгосрочное эмоциональное и физическое здоровье, фертильность и сексуальность. С одной стороны, хроническая

тазовая боль может привести к депрессии и тревоге или усугубить их, с другой – восприятие боли может быть повышено у подростков с депрессией и тревогой, и они подвержены риску развития неадекватных стратегий преодоления боли, таких как социальная изоляция [14]. Таким образом, физическое и эмоциональное созревание пациентки требует специализированного подхода со стороны врача при сборе анамнеза, обследовании, оценке и составлении плана лечения.

Учитывая многогранные влияния и проявления эндометриоза, модель лечения, которая может быть нацелена на боль, а также связанные с ней психологические последствия могут иметь преимущество перед вмешательствами, направленными исключительно на уменьшение боли. Чтобы адекватно справиться со всеми последствиями, которые могут возникнуть у пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте, решающее значение имеет многопрофильная команда, состоящая из гинекологов, психиатров, психологов/психотерапевтов и физиотерапевтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенной работы были сделаны следующие выводы.

Основной жалобой пациенток изучаемой группы с эндометриозом в подростковом возрасте является боль, появляющаяся у большинства девочек накануне менстру-

ации (26%) или в середине цикла (35%) с менархе (64%) или усилившаяся через 1–1,5 года после менархе (23%) до значений очень интенсивной боли по ВАШ ($8,3 \pm 1,6$ балла) тянущего (44%) или схваткообразного (25%) характера с локализацией над лоном (40%), в пояснице (21%) или разлитой боли без четкой локализации (13%). Почти треть подростков отмечает ежедневную боль (24%). Большинство девочек предъявляют жалобы на ограничение повседневной активности и работоспособности (75%), гастроинтестинальные симптомы (44%), треть пациенток (28%) отмечают кровяные мажущие выделения в середине цикла, а также усиление боли при мочеиспускании или дефекации (22%).

Через год на фоне лечения гестагенами и НПВС для купирования болевого синдрома у пациенток подросткового возраста с генитальным эндометриозом значительно снижается выраженность болевого синдрома по ВАШ ($p < 0,001$), а также таких клинических проявлений дисменореи, как ограничения повседневной активности из-за выраженного болевого синдрома (с 75 до 6%; $p < 0,001$), слабости, снижения работоспособности, физической активности во время менструации (с 72 до 6%; $p < 0,001$), гастроинтестинальных симптомов, таких как тошнота, диарея, боль во время дефекации (с 41 до 6%; $p < 0,001$) и нарушений мочеиспускания (с 22 до 0%; $p < 0,001$). 

Поступила / Received 01.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2022

Принята в печать / Accepted 23.11.2022

Список литературы / References

- Chandra P.S., Ranjan S. Psychosomatic obstetrics and gynecology – a neglected field? *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(2):168–173. <https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e32801450a6>.
- Rauchfuss M., Kentenich H., Siedentopf F., Danzer G. New challenges in medical education. The psychosomatic training program for gynecologists in Germany. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005;26(2):85–91. <https://doi.org/10.1080/01674820500162510>.
- Weidner K., Zimmermann K., Neises M., Distler W., Joraschky P., Hessel A. Effekte psychosomatischer Interventionen im Konsildienst einer Universitätsfrauenklinik. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56(9–10):362–369. <https://doi.org/10.1055/s-2006-940181>.
- Fourquet J., Gao X., Zavala D., Orengo J.C., Abac S., Ruiz A. et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2424–2428. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.017>.
- Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translation evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):327–346. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq050>.
- Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., d'Hooghe T., de Cicco Nardone F., de Cicco Nardone C. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366–373.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>.
- Lundeberg T., Lund I. Is there a role for acupuncture in endometriosis pain, or 'endometrialgia'? *Acupunct Med*. 2008;26(2):94–110. <https://doi.org/10.1136/aim.26.2.94>.
- Siedentopf F., Tariverdian N., Rucke M., Kentenich H., Arck P.C. Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2008;60(5):449–461. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00644.x>.
- Богатова И.К., Семенова О.К. Психологические особенности женщин с генитальным эндометриозом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008;15(1):61–63. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2008/08B1.pdf>.
- Богатова И.К., Семенова О.К. Psychological characteristics of women with genital endometriosis. *Journal of New Medical Technologies*. 2008;15(1):61–63. (In Russ.) Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2008/08B1.pdf>.
- Laufer M.R., Sanfilippo J., Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16(Suppl. 3):S3–11. [https://doi.org/10.1016/s1083-3188\(03\)00066-4](https://doi.org/10.1016/s1083-3188(03)00066-4).
- Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*. 2014;17(2):E141–E147. <https://doi.org/10.36076/PPI.2014/17/E141>.
- Sahin N., Kasap B., Kirli U., Yeniceri N., Topal Y. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. *Reprod Health*. 2018;15(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0453-3>.
- Janssen E.B., Rijkers A.C., Hoppenbrouwers K., Meuleman C., D'Hooghe T.M. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):570–582. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt016>.
- Smorgick N., As-Sanie S. Pelvic Pain in Adolescents. *Semin Reprod Med*. 2018;36(2):116–122. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676088>.
- Ишан-Ходжаева Ф.Р. Влияние клинико-лабораторных характеристик на психоэмоциональный статус женщин с эндометриозом и бесплодием. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(1):20–25. <https://doi.org/10.17816/JOWD67120-25>.
- Ishan-Khodzhaeva F.R. The influence of clinical and laboratory characteristics on psycho-emotional status in patients with endometriosis and infertility. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD67120-25>.
- Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(1):1–10. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01630-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01630-7).
- Gurates B., Bulun S.E. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):125–134. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41319>.
- González-Ramos R., Van Langendonck A., Defrère S., Lousse J.C., Colette S., Devoto L., Donnez J. Involvement of the nuclear factor-κB pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(6):1985–1994. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.013>.
- Slabe N., Meden-Vrtovc H., Verdenik I., Kosir-Pogacnik R., Ihan A. Cytotoxic T-Cells in Peripheral Blood in Women with Endometriosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(10):1042–1048. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350702>.
- Ho H.N., Chao K.H., Chen H.F., Wu M.X., Yang Y.S., Lee T.Y. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III–IV endometriosis. *Hum Reprod*. 1995;10(10):2671–2675. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135765>.
- Du Y., Liu X., Guo S.W. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum Reprod*. 2017;32(4):794–810. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex014>.

22. Wei Y., Liang Y., Lin H., Dai Y., Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01752-1>.
23. Greaves E., Cousins F.L., Murray A., Esnal-Zufiaurre A., Fassbender A., Horne A.W., Saunders P.T. A novel mouse model of endometriosis mimics human phenotype and reveals insights into the inflammatory contribution of shed endometrium. *Am J Pathol*. 2014;184(7):1930–1939. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.011>.
24. Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F., Raj S.G., Talbert L.M. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):151–154. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6234483/>.
25. Tai F.W., Chang C.Y., Chiang J.H., Lin W.C., Wan L. Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. *J Clin Med*. 2018;7(11):379. <https://doi.org/10.3390/jcm7110379>.
26. Coxon L., Horne A.W., Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:53–67. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014>.
27. Yu J., Francisco A.M.C., Patel B.G., Cline J.M., Zou E., Berga S.L., Taylor R.N. IL-1 β Stimulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Production in Eutopic Endometriosis Stromal Cell Cultures: A Model for Cytokine Regulation of Neuroangiogenesis. *Am J Pathol*. 2018;188(10):2281–2292. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.011>.
28. Sikora J., Smycz-Kubańska M., Mielczarek-Palacz A., Kondra-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(4). <https://doi.org/10.1111/aji.12622>.
29. Wang F., Wang H., Jin D., Zhang Y. Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e10853. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010853>.
30. Raju T.N. The Nobel chronicles. 1927: Julius Wagner-Jauregg (1857–1940). *Lancet*. 1998;352(9141):1714. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)61500-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)61500-0).
31. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>.
32. Kling M.A., Alesci S., Csako G., Costello R., Luckenbaugh D.A., Bonne O. et al. Sustained low-grade pro-inflammatory state in unmedicated, remitted women with major depressive disorder as evidenced by elevated serum levels of the acute phase proteins C-reactive protein and serum amyloid A. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):309–313. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.033>.
33. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.060>.
34. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lancôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
35. Steptoe A., Hamer M., Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007;21(7):901–912. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.011>.
36. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed. Elsevier; 2021. 600 p. Available at: <https://www.mea.elsevierhealth.com/cellular-and-molecular-immunology-9780323757485.html?nosto=nosto-page-category1>.
37. Aerts L., Grangier L., Streuli I., Dällenbach P., Marci R., Wenger J.M., Pluchino N. Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008>.
38. Хащенко Е.П., Лобанова А.Д., Юсубова В.Р., Уварова Е.В., Вишнякова П.А., Чупрынин В.Д. Патологические аспекты хронической тазовой боли и системного воспаления у пациенток с эндометриозом. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020;16(1):83–93. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-1-83-93>.
39. Khashchenko E.P., Lobanova A.D., Yusubova V.R., Uvarova E.V., Vishnyakova P.A., Chuprynin V.D. Pathophysiological aspects of chronic pelvic pain and systemic inflammation in patients with endometriosis. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2020;16(1):83–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-1-83-93>.
40. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Luisi S., Petraglia F. Is Stress a Cause or a Consequence of Endometriosis? *Reprod Sci*. 2020;27(1):39–45. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00053-0>.
41. Goetz T.G., Mamillapalli R., Taylor H.S. Low Body Mass Index in Endometriosis Is Promoted by Hepatic Metabolic Gene Dysregulation in Mice. *Biol Reprod*. 2016;95(6):115. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142877>.
42. Ebert A.D., Dong L., Merz M., Kirsch B., Francuski M., Böttcher B. et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The ViSanne Study to Assess Safety in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):560–567. <https://doi.org/10.1016/j.jpaa.2017.01.014>.
43. Hall O.J., Klein S.L. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal Immunol*. 2017;10(5):1097–1107. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.35>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю.
 Концепция и дизайн исследования – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю.
 Написание текста – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю.
 Сбор и обработка материала – Хащенко Е.П., Сальникова И.А., Кюрдзиди С.О.
 Обзор литературы – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю.
 Анализ материала – Хащенко Е.П., Уварова Е.В.
 Редактирование – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю., Уварова Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova
 Study concept and design – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova
 Text development – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova
 Collection and processing of material – Elena P. Khashchenko, Irina A. Salnikova, Stanislav O. Kyurdzidi
 Literature review – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova
 Material analysis – Elena P. Khashchenko, Elena V. Uvarova
 Editing – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova, Elena V. Uvarova

Одобрение этического комитета: исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, получено письменное информированное согласие пациенток и их законных представителей на включение в исследование, использование персональных данных и изобретений, публикацию результатов обследования.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

Ethical Committee approval: the study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee at the Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, written informed consent was obtained from the patients and their legal representatives for inclusion in the study, the use of personal data and images, and the publication of the results of the examination.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Хашченко Елена Петровна, к.м.н., врач-гинеколог, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; khashchenko_elena@mail.ru

Пустынникова Маргарита Юрьевна, студентка факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1; m.pustynnikova@inbox.ru

Кюрдзиди Станислав Олегович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dr.kyurdzidis@gmail.com

Уварова Елена Витальевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующая 2-м гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; elena-uvanova@yandex.ru

Сальникова Ирина Александровна, научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; i_salnikova@oparina4.ru

Information about the authors:

Elena P. Khashchenko, Cand. Sci. (Med.), Gynecologist, Senior Researcher of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; khashchenko_elena@mail.ru

Margarita Yu. Pustynnikova, Student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia; m.pustynnikova@inbox.ru

Stanislav O. Kyurdzidi, Postgraduate Student at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dr.kyurdzidis@gmail.com

Elena V. Uvarova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; elena-uvanova@yandex.ru

Irina A. Salnikova, Researcher of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; i_salnikova@oparina4.ru

Прогнозирование послеродового эндометрита у рожениц после родов через естественные родовые пути

Н.Г. Жилинкова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9807-4862>, zhilinkova509@yandex.ru

С.В. Апресян, <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>, sapresyan@mail.ru

С.С. Апресян, s-apresyan@bk.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Ежегодно фиксируется порядка 5 млн послеродовых инфекционных осложнений, и около 75 тыс. из них приводят к материнской смертности (МС).

Цель. Построить прогностическую модель развития послеродового эндометрита у рожениц после вагинальных родов на основании анализа связи между анамнестическими данными (соматический анамнез, течение беременности и родов), антропометрическими показателями (вес, рост, индекс массы тела (ИМТ)) и риском развития послеродового эндометрита после родов через естественные родовые пути среди рожениц современного мегаполиса с помощью бинарной логистической регрессии.

Материалы и методы. Проведено когортное ретроспективное исследование, проанализирована 61 история болезни рожениц, поступивших в приемное отделение городской клинической больницы бюджетного здравоохранения г. Москвы с 2019 по 2021 г. с диагнозом «послеродовый эндометрит» после родов через естественные родовые пути (ЕРП) в родильных домах г. Москвы, и 70 историй родов рожениц с физиологическим течением послеродового периода, родивших в тот же период в тех же родильных домах.

Результаты. Статистически значимо пациентки с послеродовым эндометритом имели избыточную массу тела ($p < 0,001$), варикозную болезнь ($p = 0,015$), кариес зубов ($p = 0,000$), вагинит ($p = 0,000$), первую беременность в анамнезе ($p = 0,025$) и такие осложнения во время беременности, как острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) ($p = 0,010$), инфекции мочевых путей ($p = 0,015$), гестационный сахарный диабет (ГСД) ($p = 0,013$), воспалительные заболевания влагалища и вульвы ($p = 0,008$) во время беременности. Роды у пациенток с послеродовым эндометритом достоверно чаще начинались в результате проведения программированных родов ($p = 0,000$). Для пациенток с осложненным течением послеродового периода характерна большая кровопотеря ($p = 0,001$).

Выводы. Полученная прогностическая модель статистически значима, обладает специфичностью (87,1%) и чувствительностью (86,9%) и позволяет прогнозировать развитие послеродового эндометрита у пациенток после родов через ЕРП.

Ключевые слова: послеродовый эндометрит, факторы риска, прогностическая модель, послеродовый период, осложнения послеродового периода

Для цитирования: Жилинкова Н.Г., Апресян С.В., Апресян С.С. Прогнозирование послеродового эндометрита у рожениц после родов через естественные родовые пути. *Медицинский совет.* 2022;16(23):247–253. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-247-253>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of postpartum endometritis in women after vaginal birth

Nataliia G. Zhilinkova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9807-4862>, zhilinkova509@yandex.ru

Sergey V. Apresyan, <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>, sapresyan@mail.ru

Svetlana S. Apresyan, s-apresyan@bk.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. About 5 million postpartum infectious complications are recorded annually, and about 75 thousand of them lead to maternal death.

Aim. To create predictive model founded on binary logistic regression which could help to diagnosis postpartum endometritis in women after vaginal delivery, based on analyses of links between anamnesis data, anthropometric indicators and risk of postpartum endometritis in postpartum women in modern mega policy.

Material and methods. We conducted a retrospective cohort study, analysis of the 61 medical histories or the postpartum patient admitted to the gynecological department of a state medical institution in Moscow since 2019 to 2021 year was carried out with "Postpartum endometritis" and analysis of history of 70 birth history of postpartum women after physiological labor in different maternity hospital in Moscow.

Results. Patient with postpartum endometritis statistically significant greater have overweight ($p = 0,015$), dental caries ($p = 0,000$), vaginitis ($p = 0,000$), first pregnancy ($p = 0,025$) and the next complications of pregnancy: acute respiratory viral infections (ARVI) ($p = 0,010$), urinary tract infections ($p = 0,015$), gestational diabetes ($p = 0,013$), inflammatory diseases of vagina and vulva ($p = 0,008$). They have statistically significant greater induction of labor ($p = 0,000$) and greater blood loss ($p = 0,001$).

Conclusions. Predictive model is statistically significant, has 87,1% specificity and 86,9% sensitivity. It allows to prognose postpartum endometritis after vaginal birth.

Keywords: postpartum endometritis, risk factors, predictive model, postpartum period, postpartum complications

For citation: Zhilinkova N.G., Apresyan S.V., Apresyan S.S. Prediction of postpartum endometritis in women after vaginal birth. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):247–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-247-253>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении нескольких лет послеродовые инфекции занимают лидирующее место среди причин материнской смертности (МС) как в мире, так и в Российской Федерации [1–3]. Ежегодно фиксируется порядка 5 млн послеродовых инфекционных осложнений, и около 75 тыс. из них приводят к МС [1]. Послеродовый сепсис входит в пятерку лидирующих причин МС, и на его долю приходится 10–15% случаев смертей родильниц в послеродовом периоде по всему миру [4]. Долгое время послеродовые инфекционные осложнения оставались значимой проблемой лишь для развивающихся стран, однако после того как мир вступил в постантибиотическую эру, проблема стала затрагивать и развитые страны, в т. ч. стала более актуальной и в Российской Федерации [1, 2, 5, 6].

В 2019 г. в Российской Федерации МС от септических осложнений (13,8%) заняла третье место среди основных причин, уступив место кровотечениям (14,5%) и экстрагенитальным заболеваниям (40,7%). При этом отмечается рост показателя за последние три года (МС от септических осложнений в 2017 г. – 0,83, в 2018 г. – 1,25, в 2019 г. – 1,35), также обращает на себя внимание тот факт, что все вышеупомянутые случаи 2019 г. зафиксированы среди жительниц города [2].

Наиболее типичными послеродовыми инфекционными заболеваниями считаются эндометрит, воспалительные заболевания мочевых путей в послеродовом периоде, инфекции послеоперационной раны, мастит, которые развиваются в течение 42 дней после родов [7; 8; 9, с. 523–533; 10].

Кесарево сечение классически рассматривается как основной фактор риска послеродового эндометрита, однако данное осложнение также характерно и для вагинальных родов, более того, в последнее время отмечается тенденция большей распространенности данного осложнения у пациенток после родов через ЕРП [10; 11; 12, с. 7–10; 13–16]. Согласно существующим исследованиям, основными факторами послеродовых инфекционных заболеваний признаны следующие: несоблюдение пациентами гигиены в послеродовом периоде, длительные роды, оперативное родоразрешение, возраст матери младше 18 или старше 35 лет, ожирение родильницы, наличие сахарного диабета, первая беременность, бакте-

риальный вагиноз, переносимая беременность, преэклампсия, длительный безводный период, многократные влагалищные исследования в родах, мекониальный характер околоплодных вод, ручное отделение плаценты и выделение последа, кровопотеря, превышающая физиологическую, и анемия [4, 17–28].

Цель исследования – построить прогностическую модель развития послеродового эндометрита у родильниц после вагинальных родов на основании анализа связи между анамнестическими данными (соматический анамнез, течение беременности и родов), антропометрическими показателями (вес, рост, ИМТ) и риском развития послеродового эндометрита после родов через естественные родовые пути среди родильниц современного мегаполиса с помощью бинарной логистической регрессии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное ретроспективное исследование, проанализирована 61 история болезни родильниц, поступивших в приемное отделение городской клинической больницы бюджетного здравоохранения г. Москвы с 2019 по 2021 г. с диагнозом «послеродовый эндометрит» после родов через ЕРП в родильных домах г. Москвы, и 70 историй родов родильниц с физиологическим течением послеродового периода, родивших в тот же период в родильных домах г. Москвы.

Математическую обработку и анализ результатов проводили при помощи статистической программы Statistica 6.0. Для характеристики показателей вариационного ряда, имеющего нормальное распределение, оценивали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); для вариационного ряда, имеющего распределение, отличное от нормального, оценивали медиану (Me), 25-е и 75-е квартили (Q_{25} и Q_{75}), минимальное и максимальное значения. Нормальность распределения оценивали согласно критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Достоверность различий при нормальном распределении оценивали с помощью t -критерия Стьюдента и t -критерия Уэлча, при распределении, отличном от нормального, – с помощью U -критерия Манна – Уитни и H -критерия Краскелла – Уолиса. Для сравнения групп по категориальному признаку использовали хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера.

Анализ зависимости вероятности возникновения послеродовых инфекционных осложнений у родильниц после родов через ЕРП г. Москвы, в зависимости от анамнестических факторов (соматический и гинекологический анамнез, течение беременности и родов) и антропометрических данных, оценивали с помощью бинарной логистической регрессии. Пороговое значение функции Р определено с помощью построения гос-кривой с определением точки cut-off.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе клинических данных оценивались возраст пациенток, антропометрические данные (ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)), наличие соматических заболеваний (болезни нервной системы, органов кровообращения, пищеварения, глаза и его придаточного аппарата, почек и мочевыделительной системы, крови, кроветворных органов, полости рта и слюнных желез, эндокринной системы, варикозная болезнь вен нижних конечностей и других локализаций), репродуктивный (количество беременностей, родов) и гинекологический анамнез (миома матки, эндометриоз, доброкачественные новообразования яичников, бесплодие, вагинит), особенности течения беременности (токсикоз, угроза прерывания беременности или преждевременных родов, анемия беременных, ОРВИ, инфекция мочевых путей, ГСД, применение антибактериальных препаратов и госпитализации на протяжении гестации) и родов (наличие индукции родов, продолжительность родов по периодам, кровопотеря в родах, осложнения раннего послеродового периода).

Средний возраст родильниц двух групп оказался статистически сопоставим ($p = 0,702$). В группе с осложненным течением послеродового периода средний возраст составил 30,65 года ($Q_1-Q_3:29,33-31,97$; min 20, max 43), с физиологическим – 30,06 года ($Q_1-Q_3:28,88-31,24$; min 20, max 40). При сравнении групп по ИМТ выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). ИМТ после родов через ЕРП с осложненным течением послеродового периода составил $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ ($Q_1-Q_3:23-30$; min 18, max 39), с физиологическим – $23 \text{ кг}/\text{м}^2$ ($Q_1-Q_3:20-25$; min 17, max 32).

Соматические и гинекологические заболевания, выявленные в исследуемых группах, представлены в *табл. 1*.

В группе с осложненным течением послеродового периода первая беременность была у 36 (59,02%) пациенток, повторная – у 25 (40,98%), в группе с физиологическим течением первая беременность – у 28 (40,00%), повторная – у 30 (60,00%). Первые роды у беременных с послеродовым эндометритом были у 36 (59,02%) и повторные – у 25 (40,98%), в группе контроля первые роды – у 35 (50,00%), повторные также у 35 (50,00%) родильниц. Статистически значимо чаще встречались пациентки с первой беременностью и с осложненным течением послеродового периода ($p = 0,025$). При оценке паритета родов статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,302$). Особенности течения беременности представлены в *табл. 2*.

Родовая деятельность началась спонтанно у 36 (59,02%) родильниц из группы с осложненным течением послеродового периода и у 64 (90,14%) с физиологическим течением пуэрперия. Программированные роды проводились у 25 (40,98%) пациенток из первой группы и у 8 (8,57%) – из второй. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,000$). Данные о продолжительности периодов родов, длительности безводного периода и кровопотери в родах представлены в *табл. 3*.

При анализе зависимости вероятности возникновения послеродовых инфекционных осложнений у родильниц после родов через ЕРП г. Москвы, в зависимости от анамнестических факторов (соматический, репродуктивный и гинекологический анамнез, течение беременности и родов) и антропометрических данных, с помощью бинарной логистической регрессии была получена следующая модель:

$$P = 1/(1 + e^Z),$$

$$Z = 5,714 \times X_{\text{HK}} + 3,234 \times X_{\text{HP}} + 2,468 \times X_{\text{ГСД2}} + 2,247 \times X_{\text{ПБ}} + 2,240 \times X_{\text{В}} + 0,381 \times X_{\text{ИМТ}} + 0,008 \times X_{\text{ОК}} - 19,028,$$

где P – вероятность развития послеродовых инфекционных осложнений в долях единицы, X_{HK} – наличие кариеса, X_{HP} – начало родов (1 – самостоятельное развитие родовой деятельности, 2 – программированные роды), $X_{\text{ГСД}}$ – наличие гестационного сахарного диабета, $X_{\text{ПБ}}$ – первобеременные пациентки (1 – данная беременность у пациентки первая, 0 – у пациентки были другие беременности), $X_{\text{В}}$ – наличие вирусных заболеваний во время беременности (0 – вирусных заболеваний во время беременности у пациентки не было, 1 – во время беременности пациентка перенесла вирусные заболевания), $X_{\text{ИМТ}}$ – ИМТ пациентки на момент наступления беременности ($\text{кг}/\text{м}^2$), $X_{\text{ОК}}$ – объем кровопотери в родах (мл).

В соответствии с коэффициентом регрессии установлено, что вероятность развития послеродовых инфекционных осложнений повышается при наличии кариеса в 303,07 раза, в случае начала родов в результате медицинского вмешательства/при программированных родах – в 25,38 раза, при выявленном гестационном сахарном диабете – в 11,80 раза, у первобеременных пациенток – в 9,46 раза, при перенесенных вирусных заболеваниях во время беременности – в 9,39 раза, при увеличении ИМТ на момент наступления родов (увеличение ИМТ на $1 \text{ кг}/\text{м}^2$ повышает риск развития осложнений в 1,464 раза), при увеличении кровопотери в родах (увеличение кровопотери на 1 мл повышает риск развития осложнений в 1,008 раза).

Характеристика влияния каждого фактора на шанс развития послеродовых септических осложнений представлена в *табл. 4*.

Полученная прогностическая модель статистически значима ($p = 0,000$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели учтены 77,5% факторов, предопределяющих развитие послеродовых гнойно-септических осложнений. Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на *рисунке*.

● **Таблица 1.** Соматические и гинекологические заболевания исследуемых групп
 ● **Table 1.** Somatic and gynecological diseases of the studied groups

Соматические заболевания				
Заболевания		Группа 1 (осложненное течение послеродового периода после родов через ЕРП), n = 61	Группа 2 (физиологическое течение послеродового периода после родов через ЕРП), n = 70	p
Болезни нервной системы (М50–М54)	Дорсалгии, дорсопатии	4 (6,56%)	2 (2,86%)	0,416
Болезни системы кровообращения (I00–I99)	Пролапс митрального клапана	1 (1,64%)	0 (0,00%)	0,466
	Артериальная гипертензия	4 (5,56%)	2 (2,86%)	0,416
Варикозное расширение вен нижних конечностей и других локализаций (I80–I89)	Варикозное расширение вен нижних конечностей	7 (11,48%)	6 (8,57%)	0,771
	Варикозное расширение вен наружных половых органов и малого таза	5 (8,19%)	0 (0,00%)	0,015
Болезни органов пищеварения (K00–K93)	Гастродуоденит и пр.	2 (3,28%)	2 (2,86%)	0,637
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H59)	Миопия	10 (16,39%)	14 (20,00%)	0,665
Болезни мягких тканей (M70–M79)	Ревматизм неуточненный	1 (1,64%)	0 (0,00%)	0,534
Болезни почек (N N (N25–N29) и мочевыделительной системы (N30–N39)	МКБ	3 (4,92%)	5 (7,14%)	0,287
	Хронический и острый пиелонефрит	10 (16,39%)	5 (7,14%)	0,108
	Нефроптоз	2 (3,28%)	0 (0,00%)	0,215
	Пиелозктазия	4 (6,56%)	2 (2,86%)	0,416
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89)	Антифосфолипидный синдром (АФС)	2 (3,28%)	0 (0,00%)	0,215
	Анемия	9 (14,75%)	8 (11,43%)	0,611
Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00–K14)	Кариес зубов	14 (22,96%)	1 (1,43%)	0,000
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена веществ (E00–E90). Заболевания щитовидной железы (E00–E07)	Субклинический гипотиреоз	0 (0,00%)	4 (5,71%)	0,123
Гинекологические заболевания				
Миома матки (D25)		8 (13,11%)	4 (5,71%)	0,224
Эндометриоз (N80)		2 (16,39%)	0 (0,00%)	0,215
Дисфункция яичников (E28)		4 (6,56%)	2 (2,86%)	0,426
Доброкачественные новообразования яичников (D27)		8 (13,11%)	8 (11,43%)	0,498
Бесплодие (N97)		1 (2,22%)	1 (1,43%)	0,922
Вагинит (N77)		12 (26,66%)	0 (0,00%)	0,000

Площадь под ROC-кривой составила 0,962 $\pm$ 0,015 (95% ДИ 0,933–0,990). Значение логистической функции Р в точке cut-off составляло 0,472, при значении Р < 0,472 предполагается развитие послеродовых инфекционных осложнений, при значении Р $\geq$ 0,472 риск развития осложнений считается высоким. При заданном пороговом значении Р чувствительность модели составила 86,9% (или 53 верных прогноза из 61 пациентки с послеродовыми инфекционными осложнениями), специфичность модели составила 87,1% (или 61 верный прогноз из 70 пациенток без послеродовых инфекционных осложнений).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате выполненного статистического анализа получена прогностическая модель, позволяющая предсказывать развитие эндометрита у родильниц после родов через ЕРП, при этом чувствительностью модели – 86,9% и специфичностью – 87,1%. Среди значимых факторов риска в структуру модели попали следующие: кариес зубов, программированные роды, первая беременность, ГСД, повышенный ИМТ, ОРВИ, перенесенная во время беременности, повышенная кровопотеря в родах.

● **Таблица 2.** Особенности течения беременности
● **Table 2.** Features of the course of pregnancy

Осложнения беременности	Группа 1 (осложненное течение послеродового периода после родов через ЕРП), n = 61	Группа 2 (физиологическое течение послеродового периода после родов через ЕРП), n = 70	p
Токсикоз ранний (O21)	12 (19,67%)	6 (8,67%)	0,066
Угроза прерывания беременности (O20) и/или угроза преждевременных родов	13 (21,31%)	14 (20,00%)	0,887
Анемия легкой степени (O99.0)	14 (22,95%)	19 (27,14%)	0,582
ОРВИ (O99.5)	29 (47,54%)	18 (25,71%)	0,010
Инфекции мочеполовых путей во время беременности (O23)	9 (14,75%)	2 (2,86%)	0,015
ГСД (O24)	14 (22,95%)	5 (7,14%)	0,013
Презекламсия (O13)	20 (32,79%)	17 (24,29%)	0,281
Другие воспалительные заболевания влагалища и вульвы (N76)	6 (9,84%)	0 (0,00%)	0,008
Использование антибиотиков	15 (25,69%)	12 (17,14%)	0,294
Госпитализация во время беременности	11 (18,03%)	22 (31,43%)	0,079

● **Таблица 3.** Продолжительность периодов родов, безводного периода, кровопотеря в родах
● **Table 3.** Duration of periods of labour, time between membrane rupture and delivery, blood loss during delivery

Показатель	Группа 1 (осложненное течение послеродового периода после родов через ЕРП), n = 61	Группа 2 (физиологическое течение послеродового периода после родов через ЕРП), n = 70	p
Длительности первого периода родов (мин)	424,62 ± 167,83 (95% ДИ: 372,23–476,82, min 90, max 690)	476,66 ± 178,83 (95% ДИ: 431,04 – 518,28, min 125, max 890)	0,781
Длительности второго периода родов (мин)	25,00 ± 8,56 (95% ДИ: 22,33–27,67, min 10, max 40)	23,91 ± 5,56 (95% ДИ: 22,55–26,27, min 15, max 30)	0,678
Длительности третьего периода родов (мин)	18,26 ± 4,16 (95% ДИ: 5,02–32,19, min 5, max 33)	12,97 ± 7,38 (95% ДИ: 11,20–14,74, min 4, max 45)	0,301
Продолжительность родов (мин)	459,76 ± 179,47 (95% ДИ: 403,84–515,69, min 120, max 720)	507,31 ± 182,95 (95% ДИ: 462,69 – 551,94, min 163, max 950)	0,285
Длительность безводного периода (мин)	313,33 ± 300,42 (95% ДИ: 219,72–406,95, min 20, max 1080)	378,84 ± 510,28 (95% ДИ: 254,37–503,30, min 10, max 2120)	0,860
Кровопотеря в родах (мл)	361,90 ± 244,90 (95% ДИ: 285,59 – 438,22, min 200, max 1100)	269,55 ± 114,45 (95% ДИ: 269,55 ± 114,45, min 200, max 750)	0,001

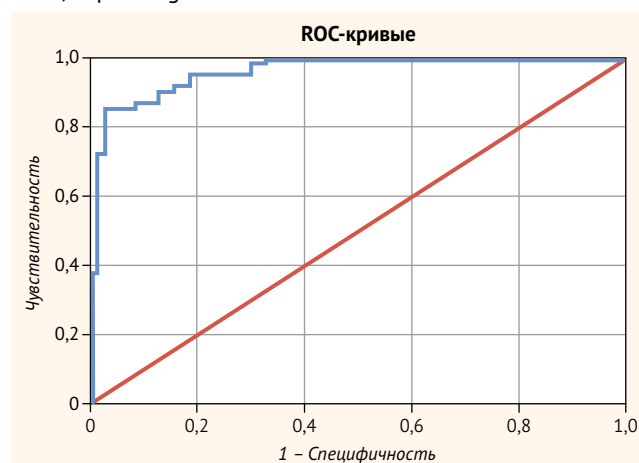
● **Таблица 4.** Влияние факторов, включенных в прогностическую модель, на вероятность развития послеродовых гнойно-септических осложнений (в порядке убывания величины влияния)

● **Table 4.** Impact of the factors included in the prognostic model on the likelihood of developing postpartum purulent-septic complications (in descending order of their impact value)

Наименование фактора	ОШ (AOR)	95% ДИ	P
Кариес зубов	303,069	16,481–5573,252	0,000
Начало родов в результате медицинского вмешательства	25,383	4,371–147,412	0,000
ГСД	11,801	2,124–65,567	0,005
Первая беременность	9,462	2,131–42,024	0,003
ОРВИ во время беременности	9,390	2,207–39,963	0,002
ИМТ	1,464	1,203–1,782	0,000
Объем кровопотери в родах	1,008	1,004–1,013	0,008

● **Рисунок.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения послеродовых гнойно-септических осложнений, в зависимости от значения функции P

● **Figure.** ROC-curve estimating the dependence of the likelihood of occurrence of postpartum purulent-septic complications, depending on the value of the P function



Большинство вышеприведенных событий уже неоднократно описаны авторами как факторы риска развития послеродового эндометрита. Так, к примеру, в результатах шведского исследователя D. Axelsson за 2019 г. первобеременные женщины также попали в группу риска по развитию послеродового эндометрита [17, 29]. В работах этого же автора и других исследователей в качестве факторов риска определены ГСД и избыточная масса тела родильниц [17, 29]. Также повышенный объем кровопотери в родах отмечен многими авторами в качестве независимого фактора риска послеродового эндометрита [8, 11, 17, 28]. Анемия беременных, вошедшая в структуру прогностической модели, представляет из себя обширный фактор риска многих осложнений гестации, в т. ч. и послеродового эндометрита [30, 31]. В работах зарубежных исследователей индукция родов также оценивается как независимый фактор риска послеродового эндометрита [32]. Кариес в качестве риска послеродового эндометрита в литературе не упоминается, однако описан гематогенный путь распространения бактерий при инфекциях ротовой полости, что позволяет

микроорганизмам колонизировать различные слизистые оболочки, вызывая развитие инфекции мочевых путей, суставов и инфекций других локализаций [33–35]. Как и кариес, ОРВИ во время беременности не описывается как независимый фактор риска конкретно для послеродового эндометрита, однако способствует развитию других осложнений гестации (преждевременные роды, послеродовое кровотечение и др.) [36].

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученная прогностическая модель включила в себя как значимые независимые факторы риска послеродового эндометрита, так и заболевания, которые имеют лишь косвенное влияние на развитие данного осложнения, однако в совокупности они обладают достаточной специфичностью (87,1%) и чувствительностью (86,9%), что делает модель статистически значимой ($p = 0,000$).

Поступила / Received 01.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2022

Принята в печать / Accepted 23.11.2022



Список литературы / References

1. Ngonzi J., Bebell L.M., Fajardo Y., Boatn A.A., Siedner M.J., Bassett I.V. et al. Incidence of postpartum infection, outcomes and associated risk factors at Mbarara regional referral hospital in Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):270. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1891-1>.
2. Филиппов О.С., Гусева Е.В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. *Проблемы репродукции*. 2020;(6–2):8–26. <https://doi.org/10.17116/rep2020260628>.
3. Filippov O.S., Guseva E.V. Maternal mortality in the Russian Federation in 2019. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;(6–2):8–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rep2020260628>.
3. Фейта Ю.Р., Пирогова В.И. Оптимизация профилактики септических осложнений у рожениц с высоким инфекционным риском. *Здоровье женщины*. 2018;(3):108. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35186214&ysclid=lbujt0vsbs343338117>.
4. Faitha Yu.R., Pirogova V.I. Optimization of prevention of septic complications in women in labor with a high infectious risk. *Women's Health*. 2018;(3):108. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35186214&ysclid=lbujt0vsbs343338117>.
4. Boushra M., Rahman O. Postpartum Infection. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809639>.
5. Кузьмин В.Н. Антибиотикорезистентность как эпидемиологическая проблема инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях. *Медицинский оппонент*. 2020;(3):20–26. Режим доступа: <https://proffopponent.ru/2021/02/10/antibiotikorezistentnost-kak-epidemiologicheskaja-problema-infekcionno-vozpallitelnyh-zabolevanij-v-sovremennyh-usloviyah>.
5. Kuzmin V.N., Yevdokimov A.S. Antibiotic Resistance as an Epidemiological Problem of Infectious and Inflammatory Diseases under Current Conditions. *Medical Opponent*. 2020;(3):20–26. (In Russ.) Available at: <https://proffopponent.ru/2021/02/10/antibiotikorezistentnost-kak-epidemiologicheskaja-problema-infekcionno-vozpallitelnyh-zabolevanij-v-sovremennyh-usloviyah>.
6. Оленев А.С., Коноплянников А.Г., Вученович Ю.Д., Зиятдинов А.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз. *Доктор Ру*. 2020;(6):7–14. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14>.
6. Olenov A.S., Konoplyannikov A.G., Vuchonovich Yu.D., Ziyatdinov A.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E. Septic complications in obstetrics: the point of no return. Assessment and forecast. *Doktor.Ru*. 2020;(6):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14>.
7. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., Spong C.Y., Dashe J.S. *Williams obstetrics*. New York; 2014.
8. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В., Кан Н.Е. и др. *Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2017. 45 с. Режим доступа: <https://rd1.medgjs.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/12.pdf>.
8. Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Gelfand B.R., Kulikov A.V., Kan N.E. et al. *Septic complications in obstetrics. Clinical recommendations (treatment protocol)*. Moscow; 2017. 45 p. (In Russ.) Available at: <https://rd1.medgjs.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/12.pdf>.
9. Dubey S., Mehta S. Postpartum Endometritis. In: *Infections and Pregnancy*. Springer; 2022.
10. Wong A.W. *Postpartum Infections Differential Diagnoses*. Medscape; 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/796892-differential>.
11. Chen K., Berghella V., Barss V. Postpartum endometritis. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/postpartum-endometritis>.
12. Кrumm О.А., Шаталова И.Г. Профилактика послеродовых инфекционных осложнений у женщин инфекционного риска. В: *Актуальные вопросы современной медицины. Материалы III Дальневосточного медицинского молодежного форума*. Хабаровск, 2–4 октября 2019 г. Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет; 2019. 516 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42253819&pf=1>.
12. Krumm O.A., Shatalova I.G. Prevention of postpartum infectious complications in women at infectious risk. In: *Topical issues of modern medicine. Materials of the III Far Eastern Medical Youth Forum*. Khabarovsk, October 2–4, 2019. Khabarovsk: The Far Eastern State Medical University; 2019. 516 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42253819&pf=1>.
13. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Комиссарова Е.Н. Частота встречаемости послеродового эндометрита у женщин с разными соматотипами. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;(3):9–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=40594285>.
13. Tomaeva K.G., Gaidukov S.N., Komissarova E.N. The incidence of postpartum endometritis in women with different somatotypes. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;(3):9–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=40594285>.
14. Курцер М.А., Котомина Т.С., Подтетенов А.Д. Эмпирическая антибактериальная терапия послеродового эндометрита. *ПМЖ*. 2016;(5):242–246. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-242-246>.
14. Kurtzer M.A., Kotomina T.S., Podtetenov A.D. The empiric antibacterial therapy of postpartum endometritis. *PMJ*. 2016;(5):242–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-242-246>.
15. Tymon-Rosario J., Chuang M. Multidrug-resistant *Escherichia coli* resulting in postpartum necrotizing endomyometritis. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019;2019:6715974. <https://doi.org/10.1155/2019/6715974>.
16. Faure K., Dessein R., Vanderstichele S., Subtil D. Endométrites du postpartum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019;47(5):442–450. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.013>.
17. Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. *J Perinat Med*. 2018;46(3):271–278. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0389>.
18. Mitchell C.J., Adkins L., Tucker A., Brown H., Siegel A., Dotter-Katz S. Impact of excess weight gain on risk of postpartum infection in class III obesity. *AJP Rep*. 2020;10(03):e213–e216. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715165>.
19. Axelsson D., Blomberg M., Brynhildsen J. Obesity and the risk of postpartum infections according to mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):S458.

20. Батракова Т.В., Зазерская И.Е., Долго-Сабурова Ю.В., Васильева Е.Ю., Сапрыкина Д.О. Особенности этиологии послеродового эндометрита у родильниц с высоким риском гнойно-септических осложнений. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;(6):23–30. <https://doi.org/10.17816/JOWD69623-30>.
Batrakova T.V., Zazerskaya I.E., Dolgo-Saburova Yu.V., Vasilyeva E.Yu., Saprykina D.O. Clinical features and etiology of postpartum endometritis in women with a high risk of purulent-septic complications. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;(6):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD69623-30>.
21. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Яговкина Н.Е., Нюхнин М.А., Чистякова Н.Ю. Влияние продолжительности родового акта на перинатальные исходы. *Практическая медицина*. 2017;(7):12–17. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/vliyanie-prodolzhitelnosti-rodovogo-akta-na-perinatalnye-isxody>.
Zhelezova M.E., Zefirova T.P., Yagovkina N.E., Nyukhnin M.A., Chistyakova N.Yu. The influence of duration of labor on perinatal outcomes. *Practical Medicine*. 2017;(7):12–17. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/vliyanie-prodolzhitelnosti-rodovogo-akta-na-perinatalnye-isxody>.
22. Nyfløt L.T., Stray-Pedersen B., Forsén L., Vangen S. Duration of labor and the risk of severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175306>.
23. Kawakita T., Landy H.J. Surgical site infections after cesarean delivery: epidemiology, prevention and treatment. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0051-3>.
24. Rouse C.E., Eckert L.O., Muñoz F.M., Stringer J.S.A., Kochhar S., Bartlett L. et al. Postpartum endometritis and infection following incomplete or complete abortion: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2019;37(52):7585–7595. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.101>.
25. Javadi H., Tariq M., Fiaz M.A. *Frequency of puerperal infection with meconium stained amniotic fluid*. 2019.
26. Ma'ayeh M., Snyder A., Oliver E.A., Gee S.E., Rood K.M. Meconium-stained amniotic fluid and the risk of postcesarean surgical site infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(9):1361–1367. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1637408>.
27. Faure K., Dessein R., Vanderstichele S., Subtil D. Endométrites du post-partum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019;47(5):442–450. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.013>.
28. Soper D.E. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):219–223. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.002>.
29. Axelsson D. *Postpartum infections; prevalence, associated obstetric factors and the role of vitamin D*. 2019. Available at: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1315838/FULLTEXT01.pdf>.
30. Smith C., Teng F., Branch E., Chu S., Joseph K.S. Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;134(6):1234–1244. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003557>.
31. Kemppinen L., Mattila M., Ekholm E., Pallasmaa N., Törmä A., Varakas L., Mäkilä K. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med*. 2021;49(4):431–438. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0379>.
32. Eriksson E. *Potential Predictive Factors for Postpartum Endometritis and the Microbiology in Cervical Cultures*. 2018. 33 p. Available at: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1299486/FULLTEXT01.pdf>.
33. Yadav A.N., Kumar R., Kumar S., Kumar V., Sugitha T.C.K., Singh B. et al. Beneficial microbiomes: biodiversity and potential biotechnological applications for sustainable agriculture and human health. *JABB*. 2017;5(6):4–7. <https://doi.org/10.7324/JABB.2017.50607>.
34. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951–960. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0233-x>.
35. Rakow A., Perka C., Trampuz A., Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):845–850. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.10.010>.
36. Duff P. Foreword: New Antibiotics and Antibiotic Prophylaxis in Obstetrics. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(4):756–757. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000484>.

Информация об авторах:

Жилинкова Наталья Геннадьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; zhilinkova509@yandex.ru

Апресян Сергей Владиславович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; sapresyan@mail.ru

Апресян Светлана Сергеевна, студент 5-го курса лечебного факультета, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; s-apresyan@bk.ru

Information about the authors:

Nataliia G. Zhilinkova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; zhilinkova509@yandex.ru

Sergey V. Apresyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; sapresyan@mail.ru

Svetlana S. Apresyan, 5th Year Student of the Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; s-apresyan@bk.ru

Современные направления слезозаместительной терапии больных с синдромом «сухого глаза»

В.В. Бржеский[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>, vvbrzh@yandex.ru

Е.А. Романова, <https://orcid.org/0000-0002-9599-0910>, a.iu.baranov@gmail.com

В.А. Киреева, ophthalm20244@gmail.com

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

В настоящее время основу терапии синдрома «сухого глаза» составляют мероприятия, направленные на восполнение дефицита влаги в конъюнктивальной полости (т. н. слезозаместительное лечение), либо путем дополнительного увлажнения глазной поверхности, либо путем сохранения присутствующей в конъюнктивальной полости влаги. Традиционно первым шагом являются мероприятия по увлажнению глазной поверхности, и лидеры в этом направлении – препараты «искусственной слезы». В последние годы среди основ «искусственной слезы» наибольший практический интерес привлекают природные мукополисахариды, а в их числе – гиалуроновая кислота, точнее, ее натриевая соль, практически идентичная по фармакологическим свойствам «нативной» гиалуроновой кислоте соответствующей молекулярной массы. Гиалуроновая кислота характеризуется высокой мукоадгезивностью, что позволяет основанному на этом полимере раствору «искусственной слезы» связываться с муцинами на глазной поверхности и длительно удерживаться на ней. Еще более значимым свойством высокомолекулярной гиалуроновой кислоты является т. н. тиксотропность: на открытом глазу высокомолекулярная гиалуроновая кислота имеет высокую вязкость, обеспечивая хорошую смачиваемость глазной поверхности, которая при мигании резко снижается, не вызывая зрительного дискомфорта. Сегодня на первый план выступают бесконсервантные растворы на основе натриевой соли гиалуроновой кислоты, отличающейся высокой тиксотропностью, гигроскопичностью, мукоадгезивностью и хорошей переносимостью. Установлена высокая эффективность таких препаратов. Наблюдается глубокое увлажнение в лечении синдрома «сухого глаза» на почве синдрома Шегрена, мейбомиевого блефарита и перименопаузы, а также синдрома «сухого глаза» у детей. Последний развился у них на фоне нейропаралитического кератита, хронического блефарита и систематического повреждения глазной поверхности глазными каплями с консервантом.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезозаместительная терапия, увлажнение, гиалуроновая кислота, тиксотропность

Для цитирования: Бржеский В.В., Романова Е.А., Киреева В.А. Современные направления слезозаместительной терапии больных с синдромом «сухого глаза». *Медицинский совет*. 2022;16(23):255–261. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-255-261>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern trends in tear replacement therapy for patients with dry eye syndrome

Vladimir V. Brzheshkiy[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>, vvbrzh@yandex.ru

Elena A. Romanova, <https://orcid.org/0000-0002-9599-0910>, a.iu.baranov@gmail.com

Varvara A. Kireeva, ophthalm20244@gmail.com

St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Today, the dry eye syndrome therapy is based on the techniques aimed at compensating for loss of moisture in the conjunctival cavity (the so-called tear replacement therapy) either by additional moistening of the eye surface, or by maintaining the moisture in the conjunctival cavity. Traditionally, the first step is to moisturise the eye surface, and the artificial tear products is the leader in this area. In recent years, natural mucopolysaccharides are one of the basic components of artificial tears that attract the greatest practical interest, and among them is the hyaluronic acid, or rather its sodium salt, which is almost identical in pharmacological properties to native hyaluronic acid with the respective molecular weight. Hyaluronic acid is characterized by high mucoadhesiveness, which allows the artificial tear solution based on this polymer to bind to mucins on the eye surface and prolong the residence time of the formulation on the ocular surface. The even more significant property of high molecular-weight HyA is the so-called thixotropy: the high molecular-weight HyA has a high viscosity on the open eye, which provides good wettability of the ocular surface. Today, preservative-free solutions based on the hyaluronic acid sodium salt, which are characterized by high thixotropy, hygroscopicity, mucoadhesiveness and good tolerability, are the priority.

The high effectiveness of such drugs has been established. They provide deep hydration in the treatment of dry eye syndrome due to Sjögren's syndrome, meibomian blepharitis and perimenopause, as well as dry eye syndrome in children. The latter was developed due to neuroparalytic keratitis, chronic blepharitis, and systematic damage to the ocular surface by eye drops containing preservatives.

Keywords: dry eye syndrome, tear replacement therapy, hydration, hyaluronic acid, thixotropy

For citation: Brzheskiy V.V., Romanova E.A., Kireeva V.A. Modern trends in tear replacement therapy for patients with dry eye syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):255–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-255-261>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Уже на протяжении многих лет синдром «сухого глаза» (ССГ) вызывает практический интерес, притом не только офтальмологов, но и смежных специалистов. С одной стороны, это связано с устойчивым увеличением распространенности этого заболевания, а с другой – с частой его ассоциации с сопутствующей патологией.

Как известно, ССГ нередко встречается при системных заболеваниях (синдромы Шегрена, Стивенса – Джонсона, Лайелла и др.), т. н. реакции «трансплантат против хозяина», на фоне перименопаузы, различных дерматитов и дерматозов (главным образом, розацеа) и при многих других патологических процессах [1, 2]. По этой причине ССГ уже многие годы представляет собой мультидисциплинарную проблему.

С другой стороны, распространенность ССГ в последнее время во многом связана с воздействием на глаз искусственных факторов: мониторов компьютеров и прочих гаджетов, кондиционеров, тепловентиляторов, химических загрязнений воздуха, смога и др., а также с длительным системным применением ряда медикаментозных препаратов, систематическими инстилляциями глазных капель, с ношением контактных линз, кераторефракционными операциями и др. [1, 2]. Эти обстоятельства позволяют обоснованно считать ССГ «болезнью цивилизации» [2].

Синдром «сухого глаза» оказался также свойственен и детям: M. Uchino et al., обследовавшие в 2008 г. в Японии 3 433 подростка 15–18 лет, диагностировали синдром «сухого глаза» у 4,3% юношей и 8,0% девушек [3]. В Китае распространенность роговично-конъюнктивального ксероза среди подростков того же возраста по состоянию на 2012 г. составила 23,7% [4]. Полученные в нашей клинике данные подтвердили эти сведения, дополнив их анализом распространенности ССГ у детей с врожденной глаукомой, сахарным диабетом и компьютерным зрительным синдромом и др. [5].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

Согласно статистическим данным, распространенность ССГ сегодня колеблется в пределах от 6,5 до 93%, что обусловлено разными подходами к верификации диагноза и рекомендациями Международной рабочей группы по исследованию «сухого глаза» TFOS DEWS-II

2017 г. Именно поэтому алгоритм диагностики этого заболевания унифицирован (рис. 1), и это позволяет сегодня получать сопоставимые медико-статистические показатели в разных странах [6, 7].

Как видно из рис. 1, диагноз синдрома «сухого глаза» выставляют при наличии субъективных клинических признаков ксеротического процесса (в т. ч. оцененных количественно), в сочетании с патологическим результатом, по крайней мере, одного из функциональных тестов: времени разрыва слезной пленки, осмолярности влаги конъюнктивальной полости или прокрашивания эпителия глазной поверхности витальными красителями: флуоресцеином натрия, бенгальским розовым или лиссаминовым зеленым [7, 8].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ «СУХОГО ГЛАЗА»

В лечении таких больных в последние годы обозначился целый ряд направлений (рис. 2): восполнение дефицита влаги в конъюнктивальной полости, купирование причин и осложнений ксеротического процесса.

Основу терапии ССГ составляют мероприятия, направленные на восполнение дефицита влаги в конъюнктивальной полости (т. н. слезозаместительное лечение), либо путем дополнительного увлажнения глазной поверхности, либо искусственного сохранения уже присутствующей в конъюнктивальной полости влаги [9].

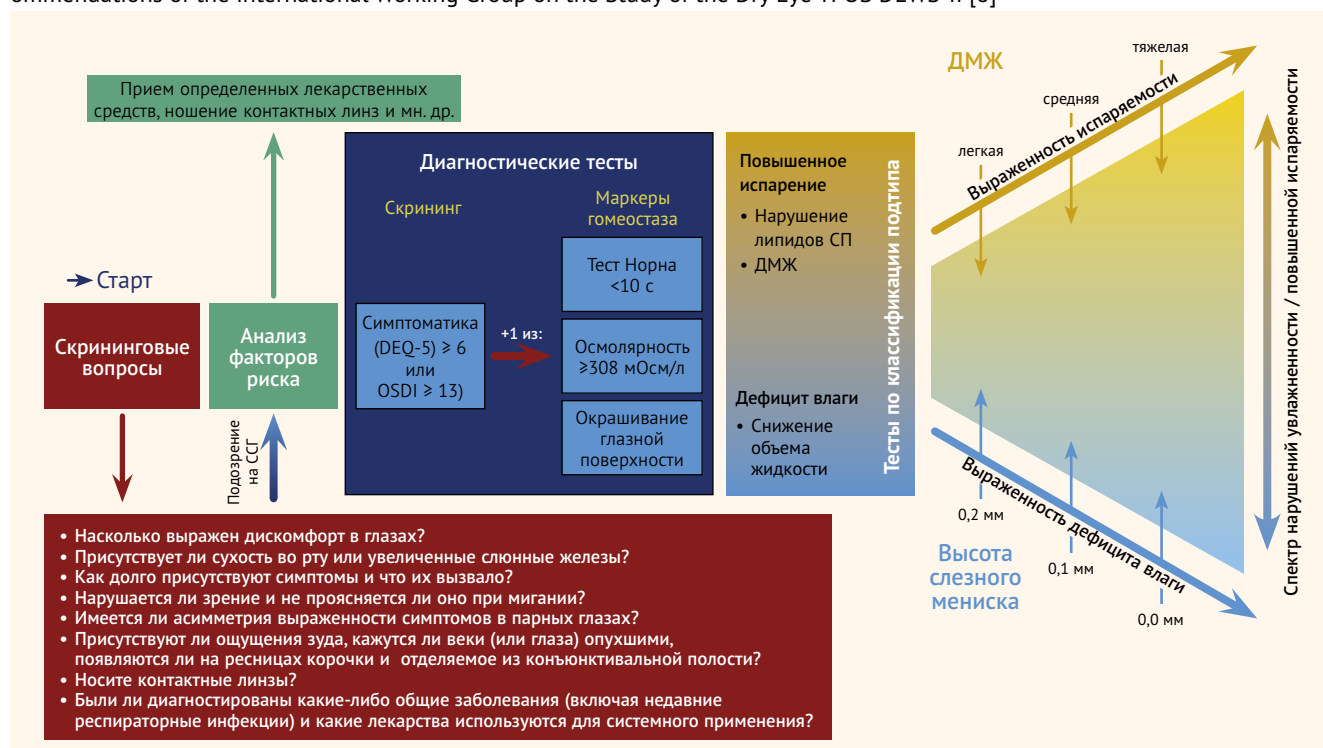
Традиционно первым шагом в лечении больных рассматриваемого профиля являются мероприятия по увлажнению глазной поверхности, и лидеры в этом направлении – препараты «искусственной слезы».

Сегодня в нашей стране зарегистрированы 48 таких препаратов, различающихся компонентным составом, pH, вязкостью, тиксотропностью и другими параметрами. Основу подавляющего большинства этих препаратов составляют гидрофильные биологически инертные (или обладающие репаративными свойствами) полимеры, призванные повысить стабильность прероговичной слезной пленки или полностью протезировать ее [1, 2].

В последние годы среди основ «искусственной слезы» наибольший практический интерес привлекают природные мукополисахариды, а в их числе – гиалуроновая кислота, точнее, ее натриевая соль, практически идентичная по фармакологическим свойствам «нативной» гиалуроновой кислоте соответствующей молекулярной массы [10].

● **Рисунок 1.** Алгоритм диагностических мероприятий, осуществляемых больным с подозрением на синдром «сухого глаза», согласно рекомендациям Международной рабочей группы по исследованию «сухого глаза» TFOS DEWS-II [8]

● **Figure 1.** The algorithm of diagnostic measures carried out in patients with suspected dry eye syndrome, according to the recommendations of the International Working Group on the Study of the Dry Eye TFOS DEWS-II [8]



● **Рисунок 2.** Основные направления лечебных мероприятий, проводимых больным с синдромом «сухого глаза»

● **Figure 2.** The main directions of therapeutic measures carried out by patients with the “dry eye” syndrome



Как известно, гиалуроновая кислота характеризуется высокой мукоадгезивностью, что позволяет основанному на этом полимере раствору «искусственной слезы» связываться с муцинами на глазной поверхности и длительно удерживаться на ней. К тому же высокая гигроскопичность гиалуроновой кислоты способствует связыванию ее молекулами воды и, соответственно, длительному удержанию их на поверхности роговицы и конъюнктивы.

Особые фармакологические качества приобретает высокомолекулярная гиалуроновая кислота, обладающая

более длинной полимерной цепью, которая, наряду с увлажняющими, также обладает противовоспалительными и репаративными свойствами [10–12]. Эти обстоятельства играют существенную роль в лечении пациентов с выраженными ксеротическими изменениями глазной поверхности, сопровождающимися воспалительными и дегенеративными ее изменениями [13].

Однако еще более значимым свойством высокомолекулярной гиалуроновой кислоты является т. н. тиксотропность: на открытом глазу высокомолекулярная гиалуроновая кис-

лота имеет высокую вязкость, обеспечивая хорошую смачиваемость глазной поверхности. Вместе с тем при миганиях, когда т. н. «скорость сдвига» молекул полимера составляет около 20000/сек, вязкость гиалуроновой кислоты, подобно гелевому вискоэластику, легко вводимому внутрь глаза через тонкую канюлю, резко снижается. При этом пациенты не наблюдают затуманивания зрения и образования на ресницах корочек из остатков полимера, характерного для вязких и гелевых слезозаменителей, что способствует лучшей переносимости препаратов «искусственной слезы» на основе рассматриваемого полимера [2, 14–16].

Одними из появившихся в последние годы в нашей стране препаратов, основанных на натриевой соли высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, являются бесконсервантные «искусственные слезы» линейки Оптинол® (ООО «ЯДРАН», Хорватия). В составах Оптинол® Экспресс увлажнение, Оптинол® Глубокое увлажнение и Оптинол® Мягкое восстановление концентрация гиалуроната натрия составляет 0,21%, 0,4% и 0,15% соответственно, а в состав слезозаменителя Оптинол® Мягкое восстановление дополнительно включен декспантенол в концентрации 2%.

Как известно, декспантенол (R-2,4-дигидрокси-N-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутанамид) является предшественником пантотеновой кислоты – витамина B5, кофермента А, участвующего в метаболизме белков, жиров и углеводов, процессах окисления и ацетилирования. Пантотеновая кислота нормализует клеточный метаболизм, стимулирует формирование и регенерацию клеточных элементов слизистых оболочек, увеличивает прочность коллагеновых волокон и ускоряет митоз, обеспечивая репаративную регенерацию тканей [17].

В проведенных нами исследованиях 2019 г. (совместно с С.Ю. Голубевым, И.В. Бржеской и В.Ю. Поповым) установлена высокая клиническая эффективность препаратов Оптинол® Экспресс увлажнение (0,21%) и Оптинол® Глубокое увлажнение (0,4%) в лечении взрослых и детей с синдромом «сухого глаза» [9].

В частности, эффективность препаратов была изучена в терапии взрослых пациентов с ССГ на почве синдрома Шегрена, мейбомиевого блефарита и перименопаузы. Как известно, синдром Шегрена характеризуется преимущественным снижением продукции компонентов слезной пленки, мейбомиевый блефарит – наличием дисфункции мейбомиевых желез и повышением испаряемости влаги конъюнктивальной полости, а климактерический синдром – комбинацией обоих патогенетических факторов [2, 13].

Препараты инстиллировали в конъюнктивальную полость обоих глаз пациентов (в парных группах сравнения): в течение первых 7 сут. – четыре раза в день, а затем с частотой, ориентированной на динамику субъективных и объективных признаков ксероза у каждого конкретного больного.

Уже начиная с первых дней лечения во всех сравниваемых группах пациентов отмечено снижение выраженности субъективных признаков роговично-конъюнктивального ксероза, оцениваемых индексом поражения

глазной поверхности (OSDI [18]). Одновременно установлена устойчивая тенденция к купированию ксеротических изменений эпителия роговицы и конъюнктивы, характеризующаяся уменьшением степени его прокрашивания флуоресцеином натрия и лиссаминовым зеленым. У всех обнаружено повышение стабильности слезной пленки и объема влаги в конъюнктивальной полости (оценена индексом слезного мениска). Рассматриваемая динамика контролируемых параметров нарастала по мере продолжения лечения и к 30-му дню терапии характеризовалась достоверными отличиями от их исходных значений.

При этом препарат Оптинол® Экспресс увлажнение (0,21%) оказался более эффективным у больных с легким и, напротив, с крайне тяжелым течением ксеротического процесса, а Оптинол® Глубокое увлажнение (0,4%) по тем же критериям – у пациентов с ксерозом средней и тяжелой степени [9].

Аналогичные данные были получены нами в дальнейшем в 2021 г. в соответствующих исследованиях (совместно с И.Н. Горбачевской и С.Ю. Голубевым), выполненных с участием пациентов детского возраста [19]. В качестве причин развития ССГ у них выступали нейропаралитический кератит (ксероз денервированной роговицы, обусловленный нарушением формирования на ней слезной пленки и повышением ее испаряемости); хронический блефарит (ксероз глазной поверхности вследствие дефицита липидного слоя слезной пленки и повышения ее испаряемости) и систематическое повреждение глазной поверхности глазными каплями с консервантом на глазах с хроническим увеитом (повреждение глазной поверхности консервантом в сочетании с деструкцией липидного слоя слезной пленки) [2, 5, 20]. Дизайн исследования не отличался от рассмотренного выше.

Получены результаты, сходные с рассмотренными выше. В частности, у всех детей с ССГ отмечено уменьшение выраженности субъективных признаков ксеротического процесса, а также степени ксеротических изменений глазной поверхности (по площади и интенсивности ее прокрашивания витальными красителями) и повышение стабильности слезной пленки (оцененной пробой по M. Norn). При этом позитивная динамика контролируемых показателей нарастала по мере продолжения терапии, достигая максимума к 30-му дню лечения.

Эффективность терапии зависела от тяжести ксероза глазной поверхности: она оказалась максимальной у детей с легкой, а минимальной – с крайне тяжелой формой ксероза (при нейропаралитическом кератите). Препарат Оптинол® Экспресс увлажнение (0,21%) оказался более эффективным при лечении детей с легкой и крайне тяжелой формами ССГ, а Оптинол® Глубокое увлажнение (0,4%) – с ксерозом средней и тяжелой степени.

Таким образом, препараты Оптинол® Экспресс увлажнение и Оптинол® Глубокое увлажнение оказались столь же эффективными и в лечении детей с ССГ, развившимся на почве патологии глазной поверхности нейротрофического и искусственного генеза, а также повышенной испаряемости прероговичной слезной пленки на фоне хронического блефарита [19].

В ходе наблюдений не отмечено каких-либо побочных действий обоих препаратов как у детей, так и у взрослых.

Наши единичные наблюдения свидетельствуют также и о достаточно высокой клинической эффективности препарата Оптинол® Мягкое восстановление, однако они еще требуют практического подтверждения.

В целом пациентам с легким и крайне тяжелым клиническим течением ксеротического процесса целесообразно назначать инстилляцию препарата Оптинол® Экспресс увлажнение, а с ксерозом средней и тяжелой степени – Оптинол® Глубокое увлажнение. При этом дегенеративные изменения эпителия глазной поверхности целесообразно купировать препаратом Оптинол® Мягкое восстановление, содержащим 2%-ный декспантенол.

Безусловно, препараты «искусственной слезы» на сегодняшний день являются первой линией слезозаместительной терапии больных с ССГ (рис. 2). Однако при тяжелом и крайне тяжелом течении ксеротического процесса к инстилляциям официальных слезозаместительных глазных капель добавляют закапывания препаратов аутокрови пациента: аутосыворотки и обогащенной тромбоцитами плазмы и даже капиллярной крови из пальца больного, полученной *ex tempore* [21]. Благодаря содержанию в препаратах аутокрови биологически активных белков, факторов роста и прочих субстанций, ускоряется заживление эпителиальных дефектов роговицы и ее регенерация [22].

Кроме того, при недостаточности эффекта от перечисленных выше мероприятий дополнительное увлажнение глазной поверхности возможно осуществить за счет собственной слюны пациента, пересадив в его конъюнктивальную полость малые слюнные железы слизистой полости рта или трансплантировав проток подчелюстной слюнной железы [2]. Однако это направление слезозаместительного лечения не получило широкого клинического распространения. Столь же ограниченное применение получили средства стимуляции секреции слезной жидкости и муцинов.

Не получили клинического внедрения и результаты единичных исследований, направленных на разработку т. н. дакриорезервуаров. Они представляют собой устройства, содержащие емкость с искусственной слезой (фиксируется как экстракорпорально, например, на очки [23], так

и имплантируется в мягкие ткани, например, передней брюшной стенки), которая поступает по трубке в конъюнктивальную полость, увлажняя глазную поверхность [24].

Вместе с тем более распространенным и достаточно эффективным оказалось клиническое применение средств, препятствующих потере влаги из конъюнктивальной полости, среди которых безусловным лидером оказались полимерные обтураторы слезоотводящих путей – слезных точек и канальцев [25]. При необходимости получения более надежного эффекта обтурации слезных канальцев на первый план выступают уже методы их хирургического закрытия: конъюнктивальное покрытие слезных точек, коагуляция, антериоризация, перевязка слезных канальцев и др. [26]. Набирают популярность также склеральные контактные линзы: благодаря опоре краев такой линзы на склеру, между задней ее поверхностью и роговицей образуется пространство, заполняемое собственной слезой и/или лекарственным препаратом, в т. ч. «искусственной слезы» [27].

И наконец, в ряду основных направлений лечения больных с ССГ все более широкое применение находит иммуносупрессивная терапия (препараты циклоспорина), призванная за счет уменьшения лимфоидной инфильтрации и снижения концентрации провоспалительных цитокинов, повреждающих эпителий глазной поверхности и слезные железы, обеспечить условия для восстановления продукции компонентов слезной пленки [28].

В целом арсенал современных средств лечения больных с ССГ достаточно широк, при этом их выбор и применение, согласно рекомендациям Международной рабочей группы по исследованию «сухого глаза» TFOS DEWS-II 2017 г., имеют этапную последовательность (рис. 3).

Первый этап предусматривает организацию лечебных мероприятий при легких клинических проявлениях ксероза. Помимо информирования о факторах риска развития заболевания и рекомендаций по их исключению, пациенту назначают инстилляции «искусственных слез», а при наличии дисфункции мейбомиевых желез – пищевые добавки на основе незаменимых жирных кислот и гигиены век.

Второй этап лечебных мероприятий показан при неэффективности первого, а также (в виде старта терапии) при тяжелом течении ксероза. Данный этап предусматри-

● **Рисунок 3.** Алгоритм лечебных мероприятий, осуществляемых больным с различным клиническим течением синдрома «сухого глаза», согласно рекомендациям Международной рабочей группы по исследованию «сухого глаза» TFOS DEWS-II [7]
● **Figure 3.** The algorithm of therapeutic measures carried out by patients with different clinical course of the dry eye syndrome, according to the recommendations of the International Working Group on the study of dry eye TFOS DEWS-II [7]



вает назначение инстилляций бесконсервантных препаратов «искусственной слезы» (например, линии Оптинол®). Лечение дополняют закапыванием глюкокортикоидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, при возможности – стимуляторов секреции слезной жидкости и муцинов. На ночь закладывают гелевые или мазевые препараты. Дополнением к проводимой на данном этапе терапии являются систематические инстилляции циклоспорины, а также применение средств, задерживающих нативную влагу в конъюнктивальной полости (окклюзоры слезоотводящих путей, герметизирующие увлажняющие очки). При наличии признаков дисфункции мейбомиевых желез терапию дополняют соответствующими мероприятиями по гигиене век, а также системным применением антибиотиков макролидного или тетрациклинового ряда.

Третий этап лечебных мероприятий выполняют при неэффективности второго и дополняют его инстилляциями в конъюнктивальную полость аутоэпителиальной, пероральным введением препаратов – стимуляторов секреции слезной жидкости и муцинов, а также применением лечебных контактных линз – мягких бандажных и склеральных.

И наконец, *четвертый этап* терапии, показанный при отсутствии эффекта от рассмотренных выше мероприя-

тий, предусматривает длительные инстилляции глюкокортикоидных препаратов, а также применение хирургических методов лечения. Последние включают покрытие роговицы амниотической мембраной, хирургические способы закрытия слезоотводящих путей, а также и другие вмешательства: тарзорафию, трансплантацию слюнных желез и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первым и основным шагом в лечении больных с синдромом «сухого глаза» по-прежнему остается слезозаместительная терапия, арсенал которой дополнили новые препараты – Оптинол® Экспресс увлажнение, Оптинол® Глубокое увлажнение и Оптинол® Мягкое восстановление, основанные на натриевой соли гиалуроновой кислоты. Высокая клиническая эффективность этих глазных капель в сочетании с хорошей переносимостью позволяют рекомендовать их к широкому клиническому применению в лечении ССГ у взрослых и детей.



Поступила / Received 10.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.07.2022

Принята в печать / Accepted 12.08.2022

Список литературы / References

1. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., Jalbert I., Lekhanont K., Malet F. et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>.
2. Бржецкий В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с.
3. Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye syndrome and ocular surface diseases: clinic, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p. (In Russ.)
4. Uchino M., Dogru M., Uchino Y., Fukagawa K., Shimamura S., Takebayashi T. et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Amer J Ophthalmol.* 2008;146(6):925–929.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.06.030>.
5. Zhang Y., Chen H., Wu X. Prevalence and risk factors associated with of dry eye syndrome among senior high school students in a country of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;19(4):226–230. <https://doi.org/10.3109/09286586.2012.670742>.
6. Воронцова О.А., Бржецкий В.В. Особенности клинического течения синдрома «сухого глаза» у детей. *Российская детская офтальмология.* 2013;(2):10–17. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?12560>.
7. Voronova O.A., Brzheskiy V.V. Features of the clinical course of the "dry eye" syndrome in children. *Russian Ophthalmology of Children.* 2013;(2):10–17. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?12560>.
8. Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K., Caffery B., Dua H.S., Joo C-K. et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. *Ocul Surface.* 2017;15:276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
9. Jones L., Downie L.E., Korb D., Benitez-del-Castillo J.M., Dana R., Deng S.X. et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>.
10. Wolfsohn J.S., Arita R., Chalmers R., Djalilian A., Dogru M., Dumbleton K. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539–574. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001>.
11. Бржецкий В.В., Голубев С.Ю., Бржецкая И.В., Попов В.Ю. Новые возможности слезозамещающей терапии у больных с синдромом сухого глаза различного генеза. *Офтальмология.* 2019;(2):244–251. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-244-251>.
12. Brzheskiy V.V., Golubev S.Yu., Brzheskaja I.V., Popov V.Yu. New possibilities of tear replacement therapy in patients with dry eye syndrome of various origins. *Oftalmologiya.* 2019;(2):244–251. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-244-251>.
13. Becker L.C., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Klaassen C.D., Jr J.G.M., Shank R.C. et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol.* 2009;28(4 Suppl):5–67. <https://doi.org/10.1177/1091581809337738>.
14. Prosdocimi M., Bevilacqua C. Exogenous hyaluronic acid and wound healing: an updated vision. *Panminerva Med.* 2012;54(2):129–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525567>.
15. Brjeskiy V.V., Maychuk Y.F., Petrayevsky A.V., Nagorsky P.G. Use of preservative-free hyaluronic acid (Hylabak®) for a range of patients with dry eye syndrome: experience in Russia. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1169–1177. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S47713>.
16. Bron A.J., de Paiva C.S., Chauhan S.K., Bonini S., Gabison E.E., Jain S. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438–510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>.
17. Chiambaretta F., Doan S., Labetoulle M., Rocher N., Fekih L.E., Messaoud R. et al. A randomized, controlled study of the efficacy and safety of a new eyedrop formulation for moderate to severe dry eye syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(1):1–9. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000836>.
18. Gomes J.A.P., Santo R.M. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review. *Ocul Surf.* 2019;17(1):9–19. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.11.003>.
19. Бржецкий В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2018;(1):13–19. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-1-13-19>.
20. Brzheskiy V.V. Algorithm for selecting tear replacement therapy in patients in outpatient practice. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2018;(1):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-1-13-19>.
21. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Шамсудинова А.Р. Корнеопротекция при применении контактных линз. *Вестник офтальмологии.* 2014;(2):59–67. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2014/2/030042-465X2014211>.
22. Egorova G.B., Mitichkina T.S., Shamsudinova A.R. Corneal protection in contact lens users. *Vestnik Oftalmologii.* 2014;(2):59–67. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2014/2/030042-465X2014211>.
23. Schiffman R., Christianson D., Jacobsen G., Hirsch J.D., Reis B.L. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615–621. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.5.615>.
24. Бржецкий В.В., Горбачевская И.Н., Голубев С.Ю. Новые препараты гиалуроновой кислоты в лечении детей с синдромом сухого глаза. *Офтальмология.* 2021;(1):129–135. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-129-135>.
25. Brzheskiy V.V., Gorbachevskaya I.N., Golubev S.Yu. New Hyaluronic Acid Preparations in the Treatment of Children with Dry Eye Syndrome. *Oftalmologiya.* 2021;(1):129–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-1-129-135>.
26. Бржецкий В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза». М.: Борец; 2018. 228 с. Режим доступа: https://organum-visus.ru/library/sites/library/files/news/pdf/brzheskii_vv_glaukoma_i_suhoi_glaz_2017.pdf.
27. Brzheskiy V.V. Glaucoma and dry eye syndrome. Moscow: Borges; 2018. 228 p. (In Russ.) Available at: https://organum-visus.ru/library/sites/library/files/news/pdf/brzheskii_vv_glaukoma_i_suhoi_glaz_2017.pdf.

21. Than J., Balal S., Wawrzynski J., Nesaratnam N., Saleh G.M., Moore J. et al. Fingerprick autologous blood: a novel treatment for dry eye syndrome. *Eye (Lond)*. 2017;31(12):1655–1663. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.118>.
22. Anitua E., Muruzabal F., de la Fuente M., Merayo J., Durán J., Orive G. Plasma rich in growth factors for the treatment of ocular surface diseases. *Curr Eye Res*. 2016;41(7):875–882. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1104362>.
23. Tsubota K., Yamada M., Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea*. 1994;13(3):197–201. <https://doi.org/10.1097/00003226-199405000-00001>.
24. Murube J., Murube E., ChenZhuo L., Rivas L. Subcutaneous abdominal artificial tears pump-reservoir for severe dry eye. *Orbit*. 2003;22(1):29–40. <https://doi.org/10.1076/orbi.22.1.29.14012>.
25. Freeman J.M. The puncture plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1975;79(6):OP874–879. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1209823>.
26. Бржеский В.В., Радхуан М.Р. Сравнительная эффективность методов obturации слезоотводящих путей в лечении пациентов с синдромом сухого глаза. *Вестник офтальмологии*. 2019;(1):12–20. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501112>.
Brzheskiy V.V., Radhuan M.R. Relative effectiveness of methods of obturating the lacrimal duct in the treatment of patients with dry eye syndrome. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;(1):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501112>.
27. Мягков А.В., Слонимский Ю.Б., Белоусова Е.В., Митичкина Т.С., Бунятова Л.Р. Оптическая коррекция кератоконуса с помощью склеральных газопроницаемых контактных линз. *Офтальмология*. 2019;(2):218–224. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-218-224>.
Myagkov A.V., Slonimskiy Yu.B., Belousova E.V., Mitichkina T.S., Bunyatova L.R. Optical Correction of Keratoconus with a Scleral Gas-Permeable Lenses. *Oftalmologiya*. 2019;(2):218–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-218-224>.
28. Бржеский В.В., Майчук Д.Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2012;(1):69–74. Режим доступа: https://dry.eye-portal.ru/sites/dry.eye-portal.ru/files/pdf_dry/Brjesky_VV_Maichuk_DYu_Oftalm_1_2012_Dry_Eye.pdf.
Brzheskiy V.V., Majchuk D.Yu. New possibilities of immunosuppressive therapy in patients with dry eye syndrome. *Ophthalmology Journal*. 2012;(1):69–74 (In Russ.) Available at: https://dry.eye-portal.ru/sites/dry.eye-portal.ru/files/pdf_dry/Brjesky_VV_Maichuk_DYu_Oftalm_1_2012_Dry_Eye.pdf.

Информация об авторах:

Бржеский Владимир Всеволодович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; vvbrzh@yandex.ru

Романова Елена Александровна, ассистент кафедры офтальмологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; a.iu.baranov@gmail.com

Киреева Варвара Александровна, ассистент кафедры офтальмологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ophthalm20244@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Brzheskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; vvbrzh@yandex.ru

Elena A. Romanova, Assistant of the Department of Ophthalmology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; a.iu.baranov@gmail.com

Varvara A. Kireeva, Assistant of the Department of Ophthalmology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ophthalm20244@gmail.com

Возможности и перспективы антиоксидантной терапии в лечении заболеваний глаз

В.А. Приходько, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

С.В. Оковитый[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Резюме

Глаз входит в число органов, наиболее уязвимых для оксидативного стресса вследствие подверженности воздействию атмосферного кислорода, световых и ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации, загрязняющих окружающую среду и раздражающих веществ, а также микроорганизмов, которые могут способствовать сдвигу баланса в сторону реакций окисления. По современным представлениям оксидативный стресс является важным звеном патогенеза широкого ряда офтальмологических заболеваний, включающих поражения хрусталика (катаракта), передней камеры глаза (глаукома), роговицы (кератоконус, травмы, состояния после хирургического вмешательства), поверхности глаза (птеригиум, синдром сухого глаза), сетчатки (uveitis, ретинопатии) и зрительного нерва (нейропатии, глаукома). Среди перспективных стратегий патогенетической терапии состояний, ассоциированных с оксидативным стрессом, выделяют прямое ингибирование процессов перекисного окисления липидов, индукцию сигналинга антиоксидантного транскрипционного фактора-2, подавление экспрессии и активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также использование средств с прямой антиоксидантной активностью. В качестве одного из основных антиоксидантов для применения в офтальмологии нередко рассматривается метилэтилпиридинол, или 3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид, обладающий выраженным антирадикальным (сквенджерным) эффектом. Отличительной особенностью метилэтилпиридинола является возможность применения в виде различных лекарственных форм. В офтальмологии он применяется инъекционно, а также в виде инстилляций в форме глазных капель. Метилэтилпиридинол может применяться для лечения и профилактики воспалений и ожогов роговицы, кровоизлияний в переднюю камеру глаза и в склере, тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии и осложнений при миопии, а также для защиты роговицы при воздействии света высокой интенсивности и ношении контактных линз. В настоящем обзоре рассмотрены основные аспекты оксидативного стресса как ведущего компонента патогенеза заболеваний глаза, а также возможности проведения антиоксидантной терапии с использованием метилэтилпиридинола.

Ключевые слова: оксидативный стресс, антиоксиданты, заболевания глаза, метилэтилпиридинол, катаракта, глаукома, миопия, ретинопатии, травмы глаза

Для цитирования: Приходько В.А., Оковитый С.В. Возможности и перспективы антиоксидантной терапии в лечении заболеваний глаз. *Медицинский совет*. 2022;16(23):263–273. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-263-273>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities and prospects for antioxidant therapy in ocular diseases

Veronika A. Prihodko, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovity[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

Abstract

The eye is particularly vulnerable to oxidative stress due to its constant exposure to atmospheric oxygen, sunlight, ultraviolet and ionizing radiation, chemicals, pollutants, and microorganisms that may shift the physiological balance towards oxidation. Today, oxidative stress is considered a major pathogenetic feature of a wide spectrum of ocular conditions including diseases of the lens (cataract), anterior chamber (glaucoma), cornea (keratoconus, traumatic injuries, post-operative conditions), eye surface (pterygium, dry eye syndrome), retina (uveitis, retinopathies), and optic nerve (optic neuropathies, glaucoma). Potential strategies for pathogenetic therapy in conditions, associated with oxidative stress, include direct inhibition of lipid peroxidation, induction of Nrf2 transcription factor signaling, repression and sequestration of vascular endothelial growth factor (VEGF), and the use of agents with direct antioxidant effect. Methylethylpyridinol or 3-oxy-6-methyl-2-ethylpyridine hydrochloride, a potent free radical scavenger, is often regarded as a major antioxidant agent for ophthalmological purposes. Methylethylpyridinol is characterized by a possibility of being used in different types of dosage forms. In ophthalmology, it is given by injection, as well as by instillation in the form of eye drops. Methylethylpyridinol can be used for the treatment and prevention of inflammation and burn injuries of the cornea, hemorrhages into the anterior chamber of the eye and into the sclera, thrombosis of the central retinal vein and its branches, diabetic retinopathy and complications in myopia, as well as for the protection of the cornea when exposed to high intensity light and wearing contact lenses. This paper reviews the main features of oxidative stress as the leading pathogenetic factor in ocular diseases, and the possibilities of antioxidant therapy using methylethylpyridinol.

Keywords: oxidative stress, antioxidants, ocular diseases, methylethylpyridinol, cataract, glaucoma, myopia, retinopathies, eye injury

For citation: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Possibilities and prospects for antioxidant therapy in ocular diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(23):263–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-263-273>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Реакции биологического окисления сопровождаются образованием свободных радикалов – частиц, имеющих на внешней валентной орбитали неспаренный электрон, обуславливающий их высокую реакционную способность. Свободные радикалы, имеющие в своем составе атомы кислорода или азота, называют активными формами кислорода (АФК) и азота соответственно (вместе – АФКА). Основным источником АФК в организме являются комплексы митохондриальной электронтранспортной цепи (ЭТЦ), через которые происходит периодическая спонтанная утечка электронов, в дальнейшем акцептируемых молекулярным кислородом. В число ферментов, активность которых вносит вклад в биохимическую генерацию АФК, входят NADPH-оксидаза (никотинамид-β-аденидинуклеотидфосфат) и ксантинооксидаза [1, 2].

В физиологических условиях постоянно поддерживается баланс между процессами окисления и восстановления. В случае устойчивого преобладания окислительных реакций над восстановительными развивается повреждение клеток и тканей, называемое оксидативным стрессом. Оксидативный стресс является важным звеном патогенеза широкого ряда офтальмологических заболеваний, включающего поражения хрусталика (катаракта), передней камеры глаза (глаукома), роговицы (кератоконус, травмы, состояния после хирургического вмешательства), поверхности глаза (птеригиум, синдром сухого глаза), сетчатки (uveиты, ретинопатии) и зрительного нерва (нейропатии, глаукома) [3–5].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Глаз входит в число наиболее уязвимых для оксидативного стресса органов вследствие подверженности воздействию атмосферного кислорода, световых и ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации, загрязняющих окружающую среду и раздражающих веществ, а также микроорганизмов, которые могут способствовать сдвигу баланса в сторону реакций окисления [6].

Постоянная генерация АФКА в ходе фотохимических реакций также делает особенно уязвимыми для оксидативного стресса все структуры глаза, обладающие прозрачностью: роговицу, хрусталик, водянистую влагу, стекловидное тело и сетчатку [7]. Образование свободных радикалов в водянистой влаге происходит вследствие воздействия ультрафиолетового излучения и значительно увеличивается при повышении содержания в ней белка и клеточных элементов, например, при местных воспалительных процессах. Увеличение уровня пероксида водорода в водянистой влаге нарушает ее отток, что может вести к повышению внутри-

глазного давления (ВГД), а также влечет за собой повреждение прилежащих структур, включая эндотелий роговицы, хрусталик, цилиарное тело и трабекулярную сеть [7].

Перекисное окисление и повреждение клеточных микроструктур и отдельных молекул сопровождается нарушением работы множества сигнальных путей и активности транскрипционных факторов, приводя к хроническому воспалению, дистрофии и дисфункции тканей глаза. Избыточная генерация АФКА в ЭТЦ, а также реакция, катализируемая NADPH-оксидазой и ксантинооксидазой, приводит к различным формам свободнорадикальной модификации (окисление SH-групп (сульфгидрильных), нитрозирование, карбонилирование, хлорирование) белков, липидов и нуклеиновых кислот. В то же время гиперпродукция супероксидного радикала посредством субстратного механизма активирует супероксиддисмутазу (SOD) и каталазу (CAT), что сопровождается накоплением пероксида водорода и образуемых впоследствии гидроксильных и углеводородных радикалов, что усугубляет окислительное повреждение биомолекул [8] (рис. 1).

Возникающий дефицит функционально активных ферментов и других факторов антиоксидантной системы приводит к ее дальнейшему угнетению, что формирует порочный круг. Истощение внутриклеточного резерва метаболитов и ферментов дополнительно усиливается за счет повышения проницаемости митохондриальной и клеточной мембран [9].

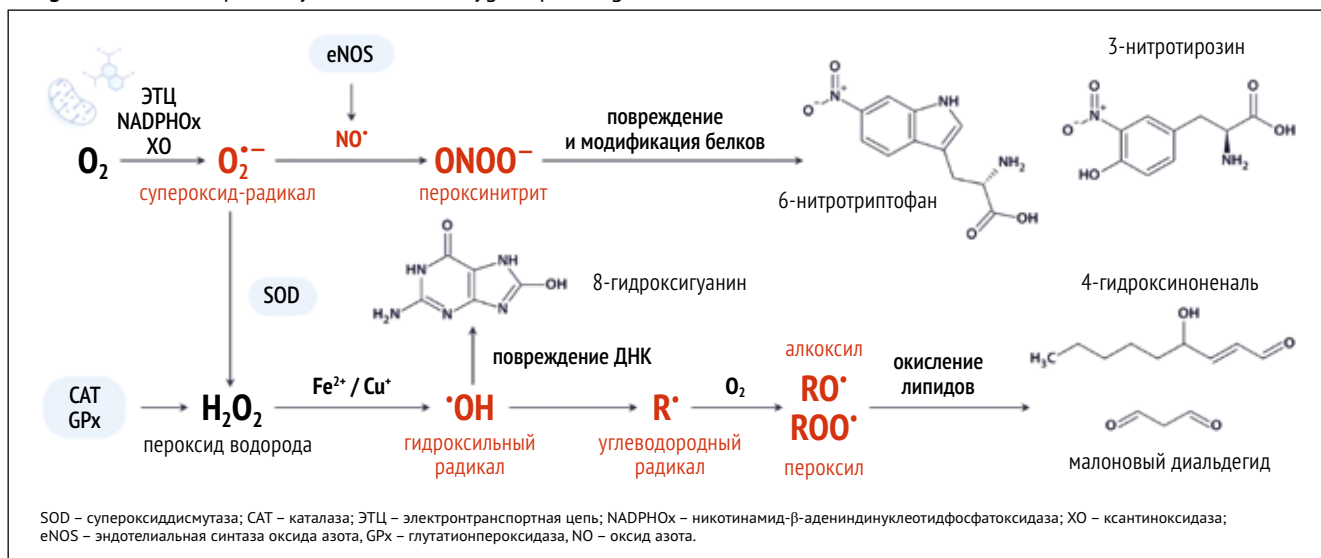
Важное патогенетическое значение оксидативного стресса доказано для кератоконуса, катаракты, глаукомы, миопии, возрастной макулярной дегенерации, травматических, термических и химических повреждений глаза [3, 10–15].

К маркерам и показателям, используемым для оценки оксидативного стресса при заболеваниях глаза, относят индекс оксидативного стресса, уровни АФКА, малондиальдегида, лактата, пирувата и цитрата. Маркером повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) при первичной глаукоме является 8'-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, обнаруживаемый в высоких количествах в плазме крови, водянистой влаге и трабекулярной сети [16]. Среди важнейших показателей, определяющих антиоксидантный статус, выделяют SOD, ферменты глутатионного цикла, CAT, цистеин, тирозин, лютеин и некоторые металлы (медь, цинк, селен) [3, 5, 14].

Патологии роговицы

Генерация АФКА происходит наиболее интенсивно в роговице под действием ультрафиолетового излучения. Высокая метаболическая активность, большое количество митохондрий и высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в сочетании с фоточувствительностью делают роговицу одной из основных мишеней прооксидантных процессов. По современным данным хронический оксидативный стресс является фактором нарушения

● **Рисунок 1.** Различные пути образования активных форм кислорода и их трансформации
 ● **Figure 1.** Different pathways for reactive oxygen species generation and transformation



обменных и сигнальных процессов, приводящим к повреждению эпителия роговицы под воздействием кислорода воздуха, ультрафиолетовых лучей и табачного дыма [3].

Накопление АФКА и оксидативный стресс играют важную роль в прогрессировании эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, кератоконуса, гранулярной дистрофии роговицы II типа (дистрофии Авеллино), поверхностной точечной кератопатии (кератопатии Тайджесона) и других патологий роговицы. Повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) и других макромолекул под действием АФКА вызывает активацию p53-зависимого пути апоптоза эндотелиальных клеток роговицы, что приводит к стромальному отеку и постепенной потере зрения при дистрофии Фукса [17].

Нарушение структуры кодирующих участков мтДНК при кератоконусе приводит к митохондриальной дисфункции и дальнейшему усугублению оксидативного и нитрозативного стресса в кератоцитах, их апоптозу и деформации роговицы. Установлено, что в условиях оксидативного стресса снижается экспрессия коллагенов XV и XVIII типов, а также тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и повышается активность желатиназы А и матричной металлопротеиназы-2. Последние осуществляют интенсивное расщепление коллагенов IV и V типа, ламинина и фибронектина, что вызывает ускоренную деградацию роговицы и ее истончение [17].

Катаракта

Как и роговица, хрусталик в высокой степени подвержен неблагоприятному воздействию свободных радикалов, образующихся в ходе фотохимических реакций, что дополнительно усугубляется отсутствием в нем кровеносных сосудов и высоким содержанием белков [18]. Интенсивность генерации АФКА в сетчатке обусловлена содержанием в ней большого количества ПНЖК, активным потреблением кислорода и протеканием фотохимических процессов в светочувствительных клетках, а также их уязвимостью для ишемического и реперфузионного поражения [7].

Оксидативный стресс и вызываемые им повреждения клеточных структур считаются одним из основных или даже

основным фактором возникновения и прогрессирования катаракты. Окисление мембранных и цитоплазматических белков вызывает изменение их конформации и образование ковалентно связанных макромолекулярных комплексов, рассеивающих свет. Нейтрализация электрического заряда и последующее снижение растворимости кристаллинов и других белков приводят к их сорбции на мембранах клеток, в результате чего нарушается регулярная укладка хрусталиковых волокон и снижается прозрачность хрусталика [19, 20].

Характерным изменением внутренней среды хрусталика при катаракте является резкое снижение уровня восстановленного глутатиона, участвующего в качестве донора электронов в реакции восстановления пероксида водорода, а также предохраняющего белки от образования межмолекулярных дисульфидных связей. В условиях оксидативного стресса повышается активность индуцибельной NO-синтазы и образование реактивных форм азота, включая пероксинитрит, который осуществляет неэнзиматическое нитрование сульфгидрильных групп, тем самым также способствуя образованию аномальных кристаллиновых агрегатов [19, 20].

Глаукома и оптические нейропатии

Согласно так называемой сосудистой теории дисфункция эндотелия хориоидеи и локальная ишемия приводят к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сосудистой стенке и кровеносном русле, что усугубляет дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров и приводит к окислительному повреждению ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [21]. Согласно механистической теории повышенное ВГД препятствует поступлению нейротрофических факторов в аксоны ГКС, ускоряя их дегенерацию под влиянием свободных радикалов [22]. Обе теории сходятся на том, что оксидативный стресс является конечной причиной гибели ГКС и играет важную роль в прогрессировании глаукомы и глаукомной оптической нейропатии [21].

Установлено, что создаваемый фотохимическими процессами прооксидантный фон поддерживает активность проапоптотических и провоспалительных путей в клетках

трабекулярной сети, что сопровождается разрушением, деформацией и слиянием фрагментов их цитоскелета, приводящими к ухудшению оттока внутриглазной жидкости и повышению ВГД [17, 21]. Отдельную роль в индукции окислительных и воспалительных процессов в водянистой влаге и трабекулярной сети играет гиперпродукция NO и повышенные уровни свободного железа, характерные для пациентов с различными формами глаукомы [16].

АФКА могут оказывать прямое цитотоксическое воздействие на ГКС, а также выступать в роли вторичных мессенджеров, индуцируя каспаза-зависимые и каспаза-независимые пути апоптоза, причем высвобождаемые в результате этого во внеклеточное пространство радикалы индуцируют поражение близлежащих клеток. Супероксид-анион и пероксид водорода также могут способствовать формированию аутофагосом и активации процессов аутофагии ГКС [17].

Свободные радикалы не только напрямую повреждают глиальные клетки, но и активируют их аутоиммунные реакции, а также оказывают стимулирующее влияние на секрецию глией фактора некроза опухоли α и оксида азота, тем самым вызывая вторичный апоптоз ГКС вследствие глиальной дисфункции [17, 23]. Оксидативный стресс также способствует накоплению конечных продуктов глубокого гликирования, что приводит к нарушению функции многих внутриклеточных белков, аксонального транспорта, транскрипции и трансляции и в конечном счете вызывает ускоренную нейродегенерацию [17, 23]. Помимо глаукомной нейропатии, оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе других оптических нейропатий, включая ишемическую, травматическую, токсические и наследственные оптикопатии (наследственная оптическая нейропатия Лебера, доминантная атрофия зрительного нерва) [16].

Возрастная макулярная дегенерация

Пигментный эпителий сетчатки обладает высокой метаболической активностью и содержит большое число митохондрий, что увеличивает связанный с возрастом риск дисфункции ЭТЦ и утечки электронов с образованием АФКА. Предположительно, нарушение митофагии и накопление дисфункциональных митохондрий является фактором развития оксидативного стресса, приводящего к прогрессированию возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Помимо этого, с возрастом происходит снижение активности сигнального транскрипционного фактора-2, связанного с эритроидным ядерным фактором (Nrf2), регулирующего экспрессию антиоксидантных ферментов, а также структурно-функциональную целостность митохондрий [24].

Увеличение уровней АФКА приводит к дисрегуляции процессов ауто- и гетерофагии, активации апоптотических путей и гибели фоторецепторных клеток, клеток пигментного эпителия и хориокапилляров [25]. На *in vitro* моделях хронического оксидативного стресса были получены данные о гиперэкспрессии и накоплении многих белков, образующих друзы, включая α B-, β B1-, β B2-, β S- и β A4-кристаллины, а также белок-прекурсор амилоида. На поздних стадиях ВМД под действием оксидативного стресса в сочетании с гипоксией и дисрегуляцией аутофагии развивается индукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF),

приводящая к неоваскуляризации и нарушению функции гематоретинального барьера [26].

Ретинопатии

Интенсивность генерации АФКА в сетчатке обусловлена содержанием в ней большого количества ПНЖК, активным потреблением кислорода и протеканием фотохимических процессов в светочувствительных клетках, а также их уязвимостью для ишемического и реперфузионного поражения [7].

Оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе ишемии и гипоксии сетчатки как осложнении первичной ишемической, диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенных. Накопление АФКА при диабетической ретинопатии происходит на фоне локальной хронической ишемии вследствие избыточной активации полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы и путей сигналинга конечных продуктов глубокого гликирования и протеинкиназы C [27]. АФКА запускают процессы ПОЛ и способствуют развитию митохондриальной дисфункции, а также вызывают проапоптотические изменения профилей экспрессии янус-киназ, митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) и поли(АДФ-рибозо)полимеразы-1. Гиперэкспрессия последней на фоне окислительного повреждения и одноцепочечных разрывов ДНК приводит к активации сигнальных путей транскрипционного ядерного (ядерного) фактора NF- κ B, угнетающего активность клеточных антиоксидантных систем, а также дополнительно стимулирует эндотелиальную дисфункцию [27].

При ретинопатии недоношенных высокие уровни АФКА опосредуют прямое окислительное и нитрозативное повреждение сетчатки, а также формируют условия для гиперактивации путей сигналинга JAK/STAT, VEGF и инсулин-подобного фактора роста-1 (IGF-1). Накопление пероксинитрита приводит к нарушению функции фосфатидилинозитол-3-киназы, каспазы-3, p38-MAPK и угнетает фосфорилирование Akt, вызывая апоптоз клеток эндотелия и интенсивную неоваскуляризацию сетчатки. VEGF и IGF-1 также стимулируют процессы неоваскуляризации посредством влияния на пути сигналинга MAPK и Akt [27].

Травма глаза

При механических травмах, контузиях и ожоговых поражениях глаза оксидативный стресс возникает на фоне нарушения целостности гематоофтальмического барьера и развития местного воспаления, а также выделения токсичных продуктов аутолиза клеток [28]. Внутриклеточное накопление АФКА и интенсификация процессов ПОЛ характерны для повреждений, вызванных воздействием ультрафиолетового излучения, химических агентов (включая кислоты, щелочи, соединения кожно-нарывного действия), высоких температур и экстремально сухого воздуха [29, 30].

Индукция NADPH-оксидаз, наблюдаемая при химических ожогах и проникающих ранениях глаза, вызывает повышение активности VEGF и матриксных металлопротеиназ, что приводит к неоваскуляризации и снижению прозрачности роговицы [31]. Аналогичное негативное влияние оксидативного стресса на процесс неоваскуляризации, преждевременное клеточное старение эпителия роговицы и риск отторжения трансплантата наблюдается при состоянии

после проникающей кератопластики [32]. При наличии кровотечения гемокоагуляция влечет за собой высвобождение из эритроцитов гемосидерина и свободного железа, повреждающих клеточные компоненты и препятствующих нормализации местного кровообращения, усугубляя ишемическое поражение сетчатки и других структур [33].

Оксидативный стресс при травматической оптической нейропатии ассоциирован с активацией инфламмации, изменением функциональной активности митохондрий и снижением местных уровней нейротрофинов, что приводит ко вторичной нейродегенерации, апоптозу ГКС и демиелинизации зрительного нерва [28]. Экспериментально установлено, что поражение аксонов ГКС, вызванное взрывной травмой глаза, патогенетически схоже с диффузным аксональным повреждением головного мозга и в острый период сопровождается повышением уровней не только маркеров оксидативного стресса, но и глияльного кислого фибриллярного белка, β -амилоида и его прекурсора [34–36].

Миопия

Оксидативный стресс и хроническая гипоксия приводят к уменьшению нормальной васкуляризации сетчатки и истончению хориоидеи, что обуславливает прогрессирование осевой миопии [13]. Показано, что выраженность нарушения кровоснабжения хориокапиллярного слоя коррелирует с уменьшением амплитуды глазного пульса, увеличением аксиальной длины глазного яблока и увеличением степени миопии [37]. Напротив, неоваскуляризация под влиянием VEGF и других ростовых факторов (плацентарного, тромбоцитарного, стромального), а также ангиопозитина-2 сопровождается прорастанием сосудов в аваскулярную зону сетчатки и субретинальное пространство, усугубляя ишемическое поражение макулы и фотосенсорного слоя при патологической миопии [13].

Хронический оксидативный стресс считается фактором высокого риска возникновения осложнений миопии высокой степени (МВС). Так, у пациентов с катарактой при МВС выявляются более высокие уровни продуктов ПОЛ и малондальдегида, нежели у больных идиопатической катарактой [38]. Уменьшение активности SOD в слезной жидкости более чем на 40% рассматривается как предиктор развития глаукомы как осложнения быстро прогрессирующей МВС [39]. АФКА также вызывают деполимеризацию гиалуроновой кислоты субретинальной жидкости, что способствует снижению ее вязкости, повышая риск возникновения регматогенной отслойки сетчатки [13, 40]. Еще одним фактором риска отслойки сетчатки является миграция пигментных эпителиоцитов, происходящая путем хемотаксиса под влиянием внеклеточного амфотерина HMGB1, выброс которого иммунными клетками значительно увеличивается при их гибели в условиях оксидативного стресса [41].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Система защиты тканей глаза от оксидативного стресса включает ферментативный и неферментативный компоненты. Ферментативный компонент представлен универсальными антиоксидантными ферментами SOD, глутатионперокси-

дазой (GPx), CAT и семейством пероксиредоксинов [7, 42]. Различные изоформы SOD (Cu-SOD, Zn-SOD, Mn-SOD) и GPx (клеточная, внеклеточная, фосфолипид-гидропероксид-GPx), а также CAT присутствуют в эпителии и эндотелии роговицы, эпителии хрусталика, водянистой влаге, цилиарном теле, а также пигментном эпителии и внутреннем сегменте фотосенсорного слоя сетчатки, в радужной оболочке обнаруживаются SOD и CAT, в хориоидеи – GPx [7].

Неферментативный компонент антиоксидантной защиты глаза включает аскорбиновую кислоту (витамин С), α -токоферол и родственные соединения (витамин Е), каротиноиды (витамин А), глутатион и тиоредоксины. Наибольшую активность неферментативные антиоксиданты проявляют в тканях роговицы, водянистой влаги, хрусталика, стекловидного тела, цилиарного тела, желтого пятна и сетчатки [7]. Экспрессия SOD, CAT, ферментов, участвующих в метаболизме глутатиона, а также тиоредоксина регулируется фактором Nrf2 [24].

Данные экспериментальных и клинических исследований указывают на потенциальную эффективность антиоксидантной терапии при синдроме сухого глаза [43], ВМД [24], катаракте [19, 20], глаукоме [44–46], ретинитах и ретинопатиях [25], ишемическом поражении сетчатки¹, повреждениях роговицы [47–49], миопии [50].

Одно из потенциальных направлений профилактики и лечения катаракты предполагает фармакологическое ингибирование процессов ПОЛ как основного источника свободных радикалов и фактора агрегации кристаллинов. В качестве антиоксиданта, действие которого направлено преимущественно на процессы ПОЛ, известен дипептид карнозин (β -аланил-L-гистидин), обладающий свойствами скэвенджера – миметика GPx [51] и ингибитора агрегации кристаллинов [52]. Другая стратегия антиоксидантной терапии катаракты направлена на восполнение и поддержание резерва глутатиона. Согласно результатам исследований на грызунах антиоксидантными свойствами, связанными с прямым или опосредованным влиянием на обмен глутатиона, обладают витамин Е [53] и мелатонин [54].

Положительное влияние на состояние антиоксидантных систем оказывает индукция сигнальных путей Nrf2, сопровождающаяся повышением уровня восстановленного глутатиона, а также активности SOD и гемоксигеназы-1. Nrf2 считается одной из наиболее перспективных мишеней для фармакотерапии возрастной макулярной дегенерации. В качестве индукторов сигналинга Nrf2 известны соединения растительного происхождения сульфорафан, куркумин, зеаксантин, лютеин, мангостин, таксифолин, карнозиновая и сальвианоловые кислоты, а также продукты микробного синтеза RS9 и RTA 408 [24].

С влиянием на сигналинг Nrf2 и экспрессию гемоксигеназы-1 связывают антикатарактный эффект изофлавона пуэрарина [55]. По данным исследования на мышах механизмом действия пуэрарина может являться ингибирование транскрипционного фактора NF- κ B, играющего роль антагониста фактора Nrf2 [56]. В число других соединений

¹ Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005.

с антиоксидантной активностью, способных ингибировать катарактогенез, входят флавоноиды (кемпферол, кверцетин), каротиноиды и апокаротиноиды, полифенолы (диосмин, ресвератрол), алкалоиды (кофеин), антоцианы черники, аскорбиновая кислота, таурин, пробуккол, бутилфталид [19, 20, 57].

Еще одной потенциальной терапевтической мишенью считается VEGF, индуцируемый в условиях оксидативного стресса под влиянием транскрипционного фактора-1 α , индуцируемого гипоксией (HIF-1 α). Длительная гиперэкспрессия VEGF в сетчатке приводит к разрушению гематоретинального барьера и интенсивному неовасиогенезу, что сопровождается прогрессирующей потерей зрения у больных диабетической ретинопатией и ВМД. Анти-VEGF-агенты, такие как бевацизумаб, ранибизумаб и пегаптаниб, уменьшают патологическую неоваскуляризацию, вызываемую VEGF, однако не оказывают влияния на саму экспрессию VEGF, что ограничивает их терапевтическую эффективность [44, 58].

Перспективным направлением считается разработка средств, устраняющих оксидативный стресс как основной триггер гиперэкспрессии VEGF. Так, в экспериментах *in vitro* и *ex vivo* было показано, что блокатор HIF-1 α акрифлавин полностью предупреждает индукцию VEGF на фоне оксидативного стресса [58]. Положительные результаты в отношении регуляции экспрессии VEGF получены для α -линоленовой и α -липовой кислот, α -токоферола, ресвератрола, мелатонина, N-ацетилцистеина, каннабидиола, антоцианов черники, соединений зеленого чая, белой шелковицы, пажитника сенного [27, 44].

Одной из наиболее распространенных стратегий антиоксидантной терапии как компонента патогенетического лечения является применение препаратов с прямой антиоксидантной активностью. Они могут включать антирадикальные средства (скванджеры) эндогенного (β -каротин, ретинол, токоферол, аскорбиновую и тиоктовую кислоты) или синтетического (метилэтилпиридинол, полидигидроксибензилентисульфат натрия, диметилсульфоксид, ацетилцистеин) происхождения. Помимо этого, существуют препараты, содержащие антиоксидантные ферменты (SOD) и блокаторы образования свободных радикалов (аллопуринол). Непрямым антиоксидантным действием обладают и антигипоксанты.

В качестве одного из основных антиоксидантов для применения в офтальмологии нередко рассматривается метилэтилпиридинол (Эмоксипин), представляющий собой 3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид – синтетическое амфифильное производное пиридин-3-ола (3-оксипиридина). Этот препарат обладает выраженной антирадикальной (скванджерной) активностью, сопоставимой с таковой у эталонного антиоксиданта тролокса [59], а его комплекс с сукцинатом демонстрирует преимущественно антигипоксическое действие [60, 61].

Действие метилэтилпиридинола направлено в первую очередь на процессы свободнорадикального окисления в цитоплазме и клеточных мембранах. Метилэтилпиридинол способен напрямую взаимодействовать с гидрофильными свободными радикалами, такими как супероксид-анион-радикал, первичными и гидроксильными радикалами

пептидов. Помимо этого, метилэтилпиридинол выступает в роли ингибитора реакции Фентона за счет хелатирования либо окисления и стабилизации в трехвалентной форме ионов двухвалентного железа, необходимых для диспропорционирования пероксида водорода с образованием гидроксильных и пероксильных радикалов [60, 62].

Метилэтилпиридинол способен ингибировать свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемые циклооксигеназами и липоксигеназами, увеличивать соотношение простагличлина/тромбоксана A₂ и угнетать синтез лейкотриенов. Также препарат снижает вязкость и свертываемость крови, агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, замедляет полимеризацию фибрина и стимулирует фибринолиз, ингибирует фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, приводя к увеличению клеточных уровней циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанидинмонофосфата, а также уменьшает проницаемость мембран капилляров [60, 62].

В результате подавляется воздействие различных оксидативных стимулов, инициирующих и поддерживающих повреждение клеток и тканей, потенцируется активность эндогенных антиоксидантных систем, обеспечивается стабилизация цитоплазматических и лизосомальных мембран, уменьшается энергодефицит и выраженность ацидоза, предупреждается развитие воспалительных процессов и нарушений микроциркуляции в тканях глаза. Основные механизмы антиоксидантного действия метилэтилпиридинола отражены на рис. 2.

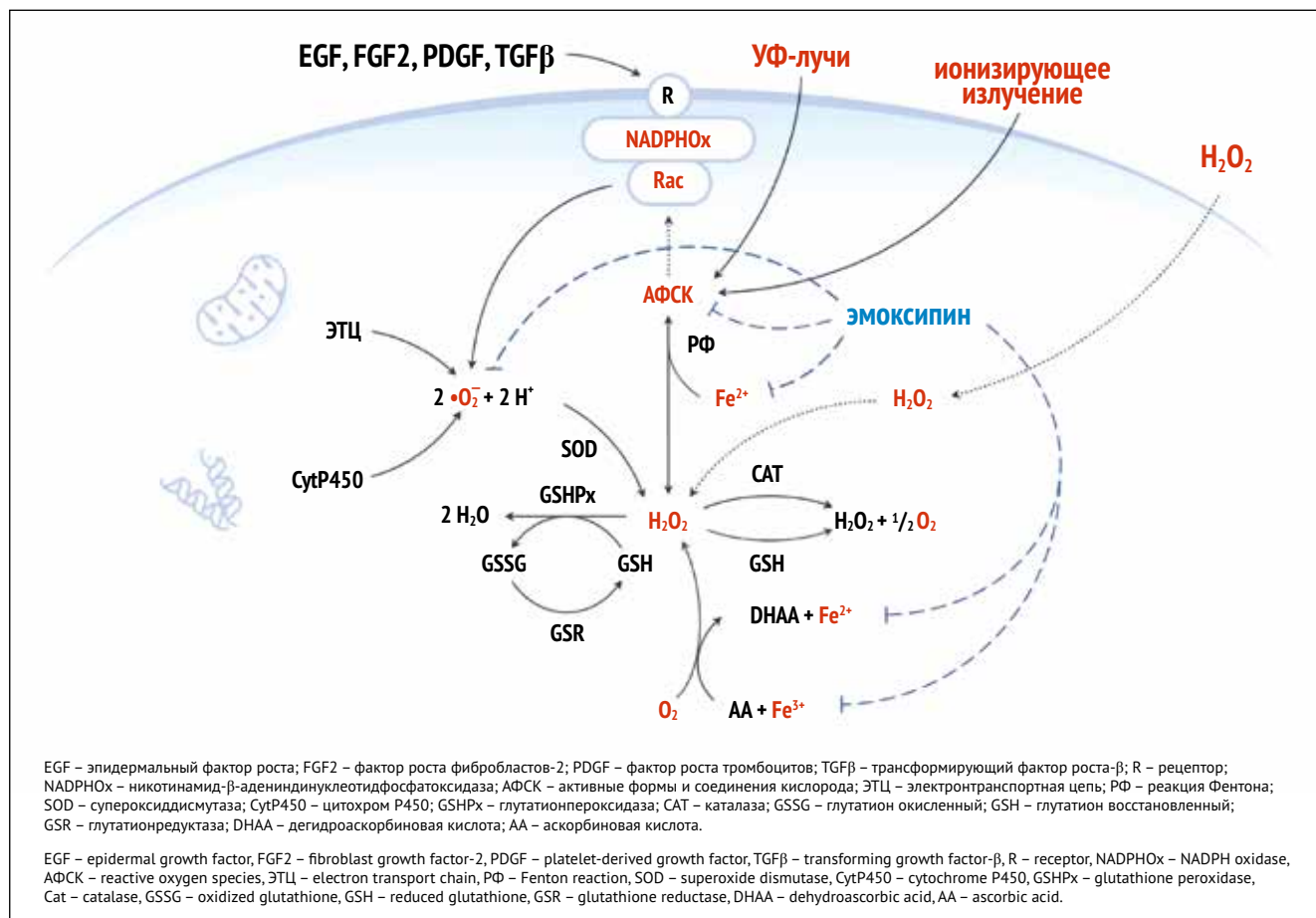
Отличительной особенностью метилэтилпиридинола является возможность его применения в виде различных лекарственных форм. В офтальмологии он применяется инъекционно, а также в виде инстилляций в форме глазных капель². Следует отметить, что антиоксидантная активность метилэтилпиридинола, определяемая *in vitro*, может отличаться у препаратов разных производителей. Так, сравнение степени ингибирования ПОЛ у оригинального и воспроизведенного препаратов 1%-го раствора метилэтилпиридинола для инстилляций показало, что она отличается в 3,92 раза [59]. Такие поразительные различия антиоксидантного потенциала, очевидно, могут быть обусловлены различиями в составе вспомогательных веществ или качеством используемой субстанции или особенностями технологии изготовления препаратов. И хотя данные об антиоксидантной способности, полученные методами *in vitro*, не могут полностью быть экстраполированы на эффекты *in vivo*, они потенциально могут быть источником различий в клинической эффективности оригинального и воспроизведенных препаратов метилэтилпиридинола.

Максимальные концентрации препарата в структурах глаза достигаются, как правило, в пределах 1 ч. Максимальная экспозиция наблюдается в сетчатке (при всех способах введения). Для проникновения в сетчатку инъекционное введение метилэтилпиридинола, по-видимому, не имеет значимых преимуществ по сравнению с его инстилляционным введением. При многократном

² Государственный реестр лекарственных средств. Метилэтилпиридинол. Номер регистрации: ЛП-007405, дата регистрации: 15.09.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a30d61ec-42fd-46e9-8d44-4d4500f62f73.

● **Рисунок 2.** Основные механизмы антиоксидантного действия метилэтилпиридинола (Эмоксипина) в условиях оксидативного стресса в хрусталике

● **Figure 2.** Main mechanisms for the antioxidant effect of methylethylpyridinol (emoxypine) under oxidative stress conditions in the lens



применении Эмоксипина происходит усиление выраженности и длительности его действия³.

Биотрансформация препарата протекает преимущественно по пути образования метилированных, фосфатных, глюкуронидных и фосфатно-глюкуронидных конъюгатов в печени; основным метаболитом является 2-этил-6-метил-3-оксипиридинфосфат. Фосфатный конъюгат в значительной мере увеличивает мембранотропную активность метилэтилпиридинола за счет аккумуляции фосфата, а также способствует пролонгации эффекта препарата благодаря формированию печеночного депо [62].

Период полувыведения препарата из тканей глаза находится в диапазоне от 20 мин до 2 ч⁴, однако за счет депонирования его системные концентрации могут достигать существенных значений в течение 6–12 ч [62].

МЕСТО МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

Метилэтилпиридинол может применяться для лечения и профилактики воспалений и ожогов роговицы, кровоизлияний в переднюю камеру глаза и склеру, тромбоза цен-

тральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии и осложнений при миопии, а также для защиты роговицы при воздействии света высокой интенсивности и ношении контактных линз (таблица)⁵.

В клинических исследованиях метилэтилпиридинол показал эффективность в лечении диабетической ретинопатии [63], глаукомы [64], ишемических поражений сетчатки [46], хориоретинальной дистрофии [65], субконъюнктивальных и внутриглазных кровоизлияний различного генеза [66].

При непролиферативной, препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии местное применение 1%-го раствора метилэтилпиридинола в течение 10 дней обеспечивало уменьшение суммарного дефицита светочувствительности сетчатки и ее флуктуации у 64, 61 и 57% пациентов соответственно [63].

Как при инъекционном, так и при инстилляционном введении метилэтилпиридинол уменьшал тяжесть ишемического поражения нейронов сетчатки в поздний период нарушения артериального кровоснабжения, выраженно снижая количество отсутствующих и грубо измененных ГКС и сохраняя максимальное содержание

³ Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.

⁴ Там же.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Метилэтилпиридинол. Номер регистрации: ЛП-007405, дата регистрации: 15.09.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a30d61ec-42fd-46e9-8d44-4d4500f62f73.

- **Таблица.** Применение Эмоксипина по основным показаниям
 ● **Table.** Enoxypine administration in the main indications

Показание	Курс, дни
Субконъюнктивальные, внутриглазные кровоизлияния	10–15
Ретинопатии, в том числе диабетическая ретинопатия	10
Центральная и периферическая хориоретинальная дистрофия	10–15
Ангиосклеротическая макулодистрофия (сухая форма)	10–15
Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей	10–15
Осложнения миопии	10–30*
Отслойка сосудистой оболочки у пациентов с глаукомой в послеоперационном периоде	20
Дистрофические заболевания роговицы	10–30
Травмы и ожоги роговицы II степени	10–15
Защита сетчатки при лазеркоагуляции	2–10
Защита роговицы при ношении контактных линз	3–30* (до 6 мес.)

* Курс может быть повторен с частотой 2–3 раза в год⁶.

их неизменных и слабо измененных форм. Отмечается, что при многократном применении метилэтилпиридинола происходит усиление выраженности и длительности его нейропротекторного действия⁷. При этом инъекционное введение Эмоксипина не продемонстрировало преимуществ по сравнению с его инстилляционным введением.

Местное введение метилэтилпиридинола (в течение 10 дней) больным первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) II–III стадии в рамках комплексного консервативного лечения повышало световую чувствительность и способствовало статистически значимому улучшению зрительных функций. Положительная динамика при этом сохранялась на протяжении 3 мес. после проведения курса консервативного лечения [64]. При двухнедельном инфузионном введении метилэтилпиридинола (150 мг/день) также оказывал ретинопротекторный эффект у больных ПОУГ, проявлявшийся уменьшением горизонтальных размеров слепого пятна через 2 нед. с последующим уменьшением конечной диастолической скорости кровотока в центральной артерии сетчатки через 3 мес. после окончания курса терапии [67]. Клинические рекомендации по лечению ПОУГ признают возможность дополнительного включения элементов патогенетической терапии с нейропротекторным действием, не связанной с непосредственным снижением уровня ВГД, в фармакотерапию этих заболеваний [45, 46].

У пациентов с хориоретинальной дистрофией различного генеза после проведения курса лечения метилэтилпиридинолом (0,5 мл 1%-го раствора 1 р/день в течение 10–15 дней) наблюдали повышение остроты зрения, расширение границ поля зрения, снижение зрительной утом-

ляемости, улучшение показателей электрофизиологических исследований и бульбарной микроциркуляции. Как и при использовании в лечении ПОУГ [64], положительный эффект Эмоксипина сохранялся на протяжении 3 мес. после окончания курса [65].

При инстилляции 3 р/день метилэтилпиридинола (1%-й раствор) способствовал рассасыванию субконъюнктивальных кровоизлияний в среднем за 3 дня против 8 дней в группе пациентов, не получавших лечения [68]. При внутриглазных кровоизлияниях различного генеза препарат способствовал повышению световой чувствительности и остроты зрения в среднем в 4,2 раза [66]. У всех пациентов с ожогами глаз возможно применение метилэтилпиридинола до полной эпителизации и в длительном постожоговом периоде для поддержания регенерации и предотвращения рецидивов персистирующих эрозий роговицы [69].

Метилэтилпиридинол может быть использован в качестве медикаментозного лечения с прогрессирующей и (или) осложненной миопией наряду с оптической коррекцией и функциональным лечением для профилактики развития хориоретинальных дистрофий в виде инстилляций или параболбарных инъекций курсами по 30 дней 2–3 раза в год [50, 70].

Препарат оказывал положительное влияние на некоторые показатели системы иммунитета при герпетических кератитах. У пациентов, получавших Эмоксипин инстилляционно (1 кап 4 р/день), параболбарно (0,5 мл 1%-го раствора) или внутримышечно (3 мл 1%-го раствора) в составе комплексной терапии, наблюдалась нормализация уровней IgA и IgG, снижение уровня мелких циркулирующих иммунных комплексов, а также увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов [71]. Ретроболбарное введение 1%-го раствора метилэтилпиридинола также может использоваться при комплексном лечении пациентов с острым герпесвирус-ассоциированным оптическим невритом [72].

В проспективном клиническом исследовании 0,015%-й раствор метилэтилпиридинола при применении в виде инстилляций 2 р/день в течение 20–30 дней замедлял прогрессирование ранних стадий катаракты различного генеза [73]. Тем не менее в другом исследовании использование более высоких доз Эмоксипина (инстилляции 1%-го раствора 3 р/день в течение 6 мес.) не приводило к значимому снижению риска развития катаракты в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу эпиретинальной мембраны [74].

Побочные эффекты метилэтилпиридинола весьма немногочисленны. При использовании в виде инстилляций могут наблюдаться ощущение жжения, зуд, кратковременная гиперемия конъюнктивы, местные аллергические реакции. При инъекционном введении редко возникают боль, жжение, зуд, гиперемия и уплотнение параорбитальных тканей, реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки (сыпь, зуд, отек, шелушение)⁸.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. Метилэтилпиридинол. Номер регистрации: ЛП-007405, дата регистрации: 15.09.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a30d61ec-42fd-46e9-8d44-4d4500f62f73.

⁷ Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005.

⁸ Государственный реестр лекарственных средств. Метилэтилпиридинол. Номер регистрации: ЛП-007405, дата регистрации: 15.09.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a30d61ec-42fd-46e9-8d44-4d4500f62f73.

Таким образом, оксидативный стресс, обусловленный самыми различными причинами (как физиологическими, так и патологическими), является одним из важных универсальных звеньев патогенеза при офтальмологических заболеваниях. Использование антиоксидантов может быть эффективной тактикой фармакотерапии в коррекции

оксидативного стресса для ограничения или управления этим процессом. Дальнейшие исследования могут прояснить роль этой фармакологической группы в предотвращении инициации и прогрессирования, а также улучшении клинических исходов различных заболеваний глаз.



Поступила / Received 21.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 06.12.2022
Принята в печать / Accepted 09.12.2022

Список литературы / References

- Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry*. 5th ed. New York: WH Freeman; 2002. 1100 p.
- Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021;83(2):52–61. <https://doi.org/10.17116/ptol20218302152>.
- Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Архив Патологии*. 2021;83(2):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/ptol20218302152>.
- Pinazo-Durán M.D., Gallego-Pinazo R., García-Medina J.J., Zanón-Moreno V., Nucci C., Dolz-Marco R. et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014;9:637–652. <https://doi.org/10.2147/CIA.S52662>.
- Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>.
- Hsueh Y.J., Chen Y.N., Tsao Y.T., Cheng C.M., Wu W.C., Chen H.C. The Pathomechanism, Antioxidant Biomarkers, and Treatment of Oxidative Stress-Related Eye Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1255. <https://doi.org/10.3390/ijms23031255>.
- Kruk J., Kubasik-Kladna K., Aboul-Enein H.Y. The Role Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases: Current Status and a Dual Role of Physical Activity. *Mini Rev Med Chem*. 2015;16(3):241–257. <https://doi.org/10.2174/1389557516666151120114605>.
- Cabrera M.P., Chihuiailaf R.H. Antioxidants and the integrity of ocular tissues. *Vet Med Int*. 2011;90:153. <https://doi.org/10.4061/2011/905153>.
- Poprac P., Jomova K., Simunkova M., Kollar V., Rhodes C.J., Valko M. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(7):592–607. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.04.005>.
- Смирнов А.В., Оковитый С.В. Антигипоксиканты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(3):76–80. Режим доступа: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2001_Antihypoxants.pdf.
- Smirnov A.V., Okovityi S.V. Antihypoxants. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология*. 2001;64(3):76–80. (In Russ.) Available at: https://pharm-spb.ru/docs/pub/2001_Antihypoxants.pdf.
- Saccà SC, Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: injury in the anterior segment of the eye. *Prog Brain Res*. 2008;173:385–407. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)01127-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)01127-8).
- Berthoud V.M., Beyer E.C. Oxidative stress, lens gap junctions, and cataracts. *Anti-oxid Redox Signal*. 2009;11(2):339–353. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2119>.
- Uchino Y., Kawakita T., Ishii T., Ishii N., Tsubota K. A new mouse model of dry eye disease: oxidative stress affects functional decline in the lacrimal gland. *Cornea*. 2012;31(Suppl. 1):S63–S67. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31826a5de1>.
- Francisco B.M., Salvador M., Amparo N. Oxidative stress in myopia. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;750637. <https://doi.org/10.1155/2015/750637>.
- Navel V., Malecaze J., Pereira B., Baker J.S., Malecaze F., Sapin V. et al. Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(6):e777–e794. <https://doi.org/10.1111/aos.14714>.
- Ouyang X., Yang J., Hong Z., Wu Y., Xie Y., Wang G. Mechanisms of blue light-induced eye hazard and protective measures: a review. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110577. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110577>.
- Sanz-Morello B., Ahmadi H., Vohra R., Saruhanian S., Freude K.K., Hamann S., Kolko M. Oxidative Stress in Optic Neuropathies. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(10):1538. <https://doi.org/10.3390/antiox10101538>.
- Nita M., Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;3164734. <https://doi.org/10.1155/2016/3164734>.
- Williams D.L. Oxidation, antioxidants and cataract formation: a literature review. *Vet Ophthalmol*. 2006;9(5):292–298. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2006.00498.x>.
- Ковалевская М.А., Владимирова Ю.В., Филина Л.А., Кокорев В.Л. Современные концепции и перспективы воздействия на катарактогенез. *Клиническая офтальмология*. 2021;21(1):24–28. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-1-24-28>.
- Kovalevskaya M.A., Vladimirova Yu.V., Filina L.A., Kokorev V.L. Current conceptions and promising tools to prevent cataractogenesis. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(1):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-1-24-28>.
- Спасов А.А., Науменко Л.В., Говорова Ю.А. Основы диабетического катарактогенеза и перспективные пути его фармакологической коррекции. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):114–125. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.13>.
- Spasov A.A., Naumenko L.V., Govorova Yu.A. Fundamentals of Diabetic Cataractogenesis and Promising Ways of its Pharmacological Correction. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):114–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.13>.
- Kumar D.M., Agarwal N. Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence. *J Glaucoma*. 2007;16(3):334–345. <https://doi.org/10.1097/OJ.ijg.0000243480.67532.1b>.
- Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18(1):39–57. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(98\)00014-7](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(98)00014-7).
- Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(5):490–513. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.07.003>.
- Bellezza I. Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Nrf2 as Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2018;9:1280. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01280>.
- Wang P., Chin E.K., Almeida D. Antioxidants for the Treatment of Retinal Disease: Summary of Recent Evidence. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:1621–1628. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S307009>.
- Toma C., De Cilla S., Palumbo A., Garhwal D.P., Grossini E. Oxidative and Nitrosative Stress in Age-Related Macular Degeneration: A Review of Their Role in Different Stages of Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(5):653. <https://doi.org/10.3390/antiox10050653>.
- Li S.Y., Fu Z.J., Lo A.C. Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;426769. <https://doi.org/10.1155/2012/426769>.
- Kang E.Y., Liu P.K., Wen Y.T., Quinn P.M.J., Levi S.R., Wang N.K., Tsai R.K. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases Associated with Retinal Ganglion Cells Degeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(12):1948. <https://doi.org/10.3390/antiox10121948>.
- Kaluzhny Y., Kinuthia M.W., Lapointe A.M., Truong T., Klausner M., Hayden P. Oxidative stress in corneal injuries of different origin: Utilization of 3D human corneal epithelial tissue model. *Exp Eye Res*. 2020;190:107867. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107867>.
- Колесников А.В., Кирсанова И.В., Соколова А.И., Бань Е.В. Окислительный стресс и методы его коррекции при ожогах роговицы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(2):459–463. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/archive/2020/2020_02_459-463.pdf.
- Kolesnikov A.V., Kirsanova I.V., Sokolova A.I., Ban E.M. Oxidative stress and its correction in corneal burns (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(2):459–463. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/archive/2020/2020_02_459-463.pdf.
- Gu X.J., Liu X., Chen Y.Y., Zhao Y., Xu M., Han X.J. et al. Involvement of NADPH oxidases in alkali burn-induced corneal injury. *Int J Mol Med*. 2016;38(1):75–82. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2594>.
- Zhao X., Wang Y., Wang Y., Li S., Chen P. Oxidative stress and premature senescence in corneal endothelium following penetrating keratoplasty in an animal model. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:16. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0192-6>.
- Casini G., Louidice P., Menchini M., Sartini F., De Cilla S., Figue M., Nardi M. Traumatic submacular hemorrhage: available treatment options and synthesis of the literature. *Int J Retina Vitreous*. 2019;5:48. <https://doi.org/10.1186/s40942-019-0200-0>.
- Mohan K., Kecova H., Hernandez-Merino E., Kardon R.H., Harper M.M. Retinal ganglion cell damage in an experimental rodent model of blast-mediated traumatic brain injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3440–3450. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-11522>.
- Bricker-Anthony C., Hines-Beard J., Rex T.S. Eye-Directed Overpressure Airwave-Induced Trauma Causes Lasting Damage to the Anterior and Posterior Globe: A Model for Testing Cell-Based Therapies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(5):286–295. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0104>.
- Jha K.A., Rasiyah P.K., Gentry J., Del Mar N.A., Kumar R., Adebiyi A. et al. Mesenchymal stem cell secretome protects against oxidative stress-induced ocular blast visual pathologies. *Exp Eye Res*. 2022;215:108930. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.108930>.
- Shih Y.F., Horng I.H., Yang C.H., Lin L.L., Peng Y., Hung P.T. Ocular pulse amplitude in myopia. *J Ocul Pharmacol*. 1991;7(1):83–87. <https://doi.org/10.1089/jop.1991.7.83>.
- Simonelli F., Nesti A., Pensa M., Romano L., Savastano S., Rinaldi E., Auricchio G. Lipid peroxidation and human cataractogenesis in diabetes and severe myopia. *Exp Eye Res*. 1989;49(2):181–187. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(89\)90088-2](https://doi.org/10.1016/0014-4835(89)90088-2).

39. Шкребец Г.В. Биохимические показатели и прогнозирование развития глаукомы у лиц с прогрессирующей близорукостью. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(5):17–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15250712>. Shkrebet G.V. Biochemical parameters and prediction of the development of glaucoma in patients with progressive myopia. *Vestnik Oftalmologii*. 2010;126(5):17–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15250712>.
40. McNeil J.D., Wiebkin O.W., Betts W.H., Cleland L.G. Depolymerisation products of hyaluronic acid after exposure to oxygen-derived free radicals. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(11):780–789. <https://doi.org/10.1136/ard.44.11.780>.
41. Arimura N., Ki-i Y., Hashiguchi T., Kawahara K., Biswas K., Nakamura M. et al. Intraocular expression and release of high-mobility group box 1 protein in retinal detachment. *Lab Invest*. 2009;89(3):278–289. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.165>.
42. Klebe S., Callahan T., Power J.H. Peroxyredoxin I and II in human eyes: cellular distribution and association with pterygium and DNA damage. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(1):85–96. <https://doi.org/10.1369/0022155413508409>.
43. Dogru M., Kojima T., Simsek C., Tsubota K. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(14):DES163–DES168. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23402>.
44. Garcia-Medina J.J., Rubio-Velazquez E., Foulque-Moreno E., Casaroli-Marano R.P., Pinazo-Duran M.D., Zanon-Moreno V., Del-Rio-Vellosillo M. Update on the Effects of Antioxidants on Diabetic Retinopathy: In Vitro Experiments, Animal Studies and Clinical Trials. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6):561. <https://doi.org/10.3390/antiox9060561>.
45. Алексеев И.Б., Антонов А.А., Астахов Ю.С., Бессмертный А.М., Брежнев А.Ю., Бржецкий В.В. и др. *Глаукома первичная закрытоугольная: клинические рекомендации*. М.; 2021. 71 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/631_1. Alekseev I.B., Antonov A.A., Astakhov Yu.S., Bessmertny A.M., Brezhnev A.Yu., Brzhesky V.V. et al. *Primary angle-closure glaucoma: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 71 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/631_1.
46. Антонов А.А., Астахов Ю.С., Бессмертный А.М., Брежнев А.Ю., Бржецкий В.В., Газизова И.Р. и др. *Глаукома первичная открытоугольная: клинические рекомендации*. М.; 2020. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/96_1. Antonov A.A., Astakhov Yu.S., Bessmertny A.M., Brezhnev A.Yu., Brzhesky V.V., Gazizova I.R. et al. *Primary open-angle glaucoma: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 78 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/96_1.
47. Chesnokova N.B., Beznos O.V., Pavlenko T.A., Zabozaev A.A., Pavlova M.V. Effects of hydroxypyridine derivatives mexidol and emoxipin on the reparative processes in rabbit eye on the models of corneal epithelial defect and conjunctival ischemia. *Bull Exp Biol Med*. 2015;158(3):346–348. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2758-3>.
48. Ченцова Е.В., Макаров П.В., Куликов А.Н., Черныш В.Ф., Чурашов С.В. *Ожогов глаз: клинические рекомендации*. М.; 2020. 43 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/106_1. Chentsova E.V., Makarov P.V., Kulikov A.N., Chernysh V.F., Churashov S.V. *Eye burns: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 43 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/106_1.
49. Ченцова Е.В., Алексеева И.Б., Бойко Э.Б., Куликов А.Н., Флора С.В. *Травма глаза закрытая: клинические рекомендации*. М.; 2020. 33 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/103_2. Chentsova E.V., Alekseeva I.B., Boiko E.V., Kulikov A.N., Flora S.V. *Closed eye injury: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 33 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/103_2.
50. Бржецкий В.В., Воронцова Т.Н., Додагова Л.П., Жукова О.В., Иомдина Е.Н., Кушнаревич Н.Ю. *Миопия: клинические рекомендации*. М.; 2020. 68 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/109_1. Brzhesky V.V., Vorontsova T.N., Dogadova L.P., Zhukova O.V., Iomdina E.N., Kushnarevich N.Yu. *Myopia: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/109_1.
51. Babizhayev M.A., Seguin M.C., Gueyne J., Evstigneeva R.P., Ageyeva E.A., Zheltukhina G.A. L-carnosine (beta-alanyl-L-histidine) and carbinine (beta-alanylhistamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities. *Biochem J*. 1994;304(Pt 2):509–516. <https://doi.org/10.1042/bj3040509>.
52. Муранов К.О., Тимофеева А.К., Болдырев А.А., Карпова О.Е., Шеремет Н.Л., Полуни Г.С. и др. Поиск шаперон-подобных антикатарактальных препаратов-антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение первое: Шаперон-подобное действие дипептида N-ацетил-карнозина: исследование in vitro на модели УФ-индуцированной агрегации αβ-кристаллина. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(2):1–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10341946>. Muranov K.O., Timofeeva A.K., Boldyrev A.A., Karpova O.E., Sheremet N.L., Polunin G.S. et al. Search for chaperone-like anti-cataract drugs-antiaggregants of eye lens crystallins. Message one: Chaperone-like action of N-acetyl-carnosine dipeptide: an in vitro study in a UV-induced αβ-crystallin aggregation model. *Vestnik Oftalmologii*. 2008;124(2):1–6. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10341946>.
53. Ayala M.N., Söderberg P.G. Vitamin E can protect against ultraviolet radiation-induced cataract in albino rats. *Ophthalmic Res*. 2004;36(5):264–269. <https://doi.org/10.1159/000081206>.
54. Abe M., Reiter R.J., Orhii P.B., Hara M., Poeggeler B. Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: evidence for an antioxidative role for melatonin. *J Pineal Res*. 1994;17(2):94–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1994.tb00119.x>.
55. Zhang D., Li M. Puerarin prevents cataract development and progression in diabetic rats through Nrf2/HO-1 signaling. *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1017–1024. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10320>.
56. Wei H.Y., Zhang Y.J., Zhao S.Z. Puerarin regulates neovascular glaucoma through pigment epithelium-derived growth factor-induced NF-κB signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(6):7866–7874. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8800>.
57. Ho M.C., Peng Y.J., Chen S.J., Chiou S.H. Senile cataracts and oxidative stress. *J Clin Gerontol Geriatr*. 2010;1(1):17–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcgg.2010.10.006>.
58. Rossino M.G., Lulli M., Amato R., Cammalleri M., Monte M.D., Casini G. Oxidative Stress Induces a VEGF Autocrine Loop in the Retina: Relevance for Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2020;9(6):1452. <https://doi.org/10.3390/cells9061452>.
59. Шохин И.Е., Богданова Д.С., Колганова М.А. Сравнительная оценка фармацевтической эквивалентности препаратов «Эмоксипин», глазные капли 1% и «Виксипин», глазные капли 1%. *Практическая медицина*. 2018;16(5):206–209. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2018-god/oftalmologiya-otorinolaringologiya-5-tom-16>. Shokhin I.E., Bogdanova D.S., Kolganova M.A. Comparative evaluation of the pharmaceutical equivalence of the preparations "Emoxipin", eye drops 1% and "Vixipin", eye drops 1%. *Practical Medicine*. 2018;16(5):206–209. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2018-god/oftalmologiya-otorinolaringologiya-5-tom-16>.
60. Оковитый С.В., Шуленин С.Н., Смирнов А.В. *Клиническая фармакология антиишемических и антиоксидантов*. СПб.: ФАРМиндекс; 2005. 72 с. Okovityi S.V., Shulenin S.N., Smirnov A.V. *Clinical pharmacology of antihypoxants and antioxidants*. St Petersburg: FARMindex; 2005. 72 p. (In Russ.)
61. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148(10):388–392. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15179107>. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Tsybina T.A., Chernobaeva G.N. Energy-tropic action of succinate-containing derivatives of 3-oxypyridine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(10):388–392. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15179107>.
62. Новиков В.Е., Ковалева Л.А., Лосенкова С.О., Климкина Е.И. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2004;3(6):69–77. Режим доступа: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2004/2004-3.html>. Novikov V.E., Kovaleva L.A., Losenkova S.O., Klimkina E.I. Pharmacology of antioxidants based on 3-hydroxypyridine. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2004;3(6):69–77. (In Russ.) Available at: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2004/2004-3.html>.
63. Крутенков О.А., Евграфов В.Ю. Влияние эмоксипина и препаратов тромболитического ряда на состояние зрительных функций у больных диабетической ретинопатией. В: *Материалы II Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии, г. Екатеринбург, 25–28 апреля 2001 г.* Екатеринбург; 2001. Ч. 2. С. 326–327. Krutenkov O.A., Evgrafov V.Yu. Influence of emoxipine and thrombolytic drugs on the state of visual functions in patients with diabetic retinopathy. In: *Proceedings of the II Euro-Asian Conference on Ophthalmic Surgery, Yekaterinburg, April 25–28, 2001*. Yekaterinburg; 2001, part 2, pp. 326–327. (In Russ.)
64. Даутова З.А., Митрофанова Н.В. Применение препарата Эмоксипин в комплексном лечении глаукомы. *Практическая медицина*. 2016;12(1):153–159. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2016-god/prakticheskaya-medicina-2-94-2016-tom-1-oftalmologiya/>. Dautova Z.A., Mitrofanova N.V. The use of the drug Emoxipin in the complex treatment of glaucoma. *Practical Medicine*. 2016;12(1):153–159. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2016-god/prakticheskaya-medicina-2-94-2016-tom-1-oftalmologiya/>.
65. Разумовская А.М., Разумовский М.И., Коровянский Ю.А. Сравнительная эффективность применения метилэтилпиридинола путем эндоназального электрофореза и параболбарных инъекций при хориореетинальной дистрофии. *Офтальмология*. 2017;14(3):268–273. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-268-273>. Razumovskaya A.M., Razumovskiy M.I., Koryovskiy Y.A. Comparative efficiency of use of methylethylpyridinol by the endonasal electrophoresis and parabolbar injections at the chorioretinal dystrophy. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):268–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-268-273>.
66. Мохаммед И., Черкасов И.С. Эффективность лечения больных с внутриглазными кровоизлияниями эмоксипином. *Офтальмологический журнал*. 1990;1(1):29–30. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2280919/>. Mokhammad I., Cherkasov I.S. The efficacy of treating patients with intraocular hemorrhages with emoxypin. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1990;1(1):29–30. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2280919/>.
67. Волчегорский И.А., Тур Е.В., Соляникова О.В., Рыкун В.С., Сумина М.С., Дмитриенко В.Н., Бердникова Е.В. Эффективность применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(7):20–26. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/184>. Volchegorskiy I.A., Tur E.V., Solyannikova O.V., Rykun V.S., Sumina M.S., Dmitrienko V.N., Berdnikova E.V. Effectiveness of 3-Hydroxypyridine and Succinic Acid Derivatives in Complex Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012;75(7):20–26. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/184>.
68. Гускова Т.А., Либерман С.С. Применение препарата Эмоксипин при заболеваниях глаза. *Фарматека*. 1999;6(25)–26. Guskova T.A., Liberman S.S. The use of the drug Emoxipin in diseases of the eye. *Farmateka*. 1999;6(25)–26. (In Russ.)

69. Нероев В.В., Гундорова Р.А., Макаров П.В. (ред.). *Ожоги глаз*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 223 с.
Neroev V.V., Gundorova R.A., Makarov P.V. (eds.). *Eye burns*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 223 p. (In Russ.)
70. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Максимова М.В. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;19(2):70–76. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76>.
Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Markosyan G.A., Maksimova M.V. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2018;19(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76>.
71. Аксенова О.А., Аксенова С.В., Куликова М.П. Влияние эмоксипина на некоторые показатели системы иммунитета при герпетических кератитах. В: Тахчиди Х.П. (ред.). *Актуальные проблемы офтальмологии: VI Всероссийской научной конференции молодых ученых, г. Москва, 21 июня 2011 г.* М.; 2011. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article.aspx?9186>.
Aksenova O.A., Aksenova S.V., Kulikova M.P. Influence of emoxipin on some indicators of the immune system in herpetic keratitis. In: Takhchidi H.P. (ed.). *Actual problems of ophthalmology: 6th All-Russian scientific conference of young scientists, Moscow, June 21, 2011*. Moscow; 2011. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?9186>.
72. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П. Клинические аспекты применения этиотропной иммунотерапии в комплексном лечении больных с острым герпесвирус-ассоциированным оптическим невритом. *Офтальмология*. 2018;15(1):80–86. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-80-86>.
Povaliaeva D.A., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P. Clinical Aspects of Using of Etiotropic Immunotherapy in Complex Treatment of Patients with Acute Optic Neuritis Associated with Herpesvirus Infection. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(1):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-80-86>.
73. Яновская Н.П., Штолько В.Н., Бурлакова Е.Б. Влияние малых доз эмоксипина и пиридоксина гидрохлорида на состояние больных катарактой и глаукомой. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1993;115(5):479–481. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8043826/>.
Yanovskaya N.P., Shtol'ko V.N., Burlakova E.B. Effect of low-dose emoxypine and pyridoxine hydrochloride on human cataract and glaucoma. *Bull Exp Biol Med*. 1993;115:517–520. <https://doi.org/10.1007/BF00784176>.
74. Дашина В.В., Аль-Рашид З.Ж., Малышев А.В., Лысенко О.И., Янченко С.В., Сергиенко А.А. Снижение риска развития катаракты у пациентов, оперированных по поводу эпиретинальной мембраны. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=28214>.
Dashina V.V., Al-Rashid Z.Zh., Malyshev A.V., Lysenko O.I., Yanchenko S.V., Sergienko A.A. Reducing the risk of cataract development in patients operated on for the epiretinal membrane. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/article/view?id=28214>.

Информация об авторах:

Приходько Вероника Александровна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; sergey.okovity@pharminnotech.com

Information about the authors:

Veronika A. Prihodko, Assistant, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; sergey.okovity@pharminnotech.com

Клиническая манифестация эпителиальной дистрофии роговицы после LASIK

З.В. Сурнина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, MEDZOE@yandex.ru

Е.В. Суханова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1002-3092>, elenasukhanova@mail.ru

А.А. Гамидов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>, algam@bk.ru

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б

² Научно-практический Центр восстановления зрения; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11

Резюме

Современная кераторефракционная хирургия обеспечивает высокую эффективность, безопасность, предсказуемость, стабильность клинично-функциональных результатов коррекции различных видов аметропий. В процессе предоперационной диагностики выполняют стандартные и специальные методы обследования, позволяющие исключить заболевания роговицы и определить оптимальную технологию лазерной коррекции зрения в каждом конкретном случае. Однако выявление субклинических форм дистрофий и дегенераций роговицы не всегда возможно в ходе стандартной предоперационной диагностики. В связи с чем целью работы является представление клинического случая манифестации эпителиальной дистрофии роговицы после лазерной коррекции зрения. В статье описан редкий случай клинической манифестации эпителиальной дистрофии роговицы после эксимерлазерной коррекции зрения, которую удалось компенсировать на фоне применения противовоспалительной и кернеопротекторной терапии. Также отдельно описаны диагностические исследования, включающие кератотопографическое исследование, оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаз и лазерную конфокальную микроскопию роговицы, отмечена роль данных методов исследования в ранней диагностике дистрофических процессов роговицы. Лазерную конфокальную микроскопию роговицы относят к малоинвазивным диагностическим манипуляциям, позволяющим в режиме реального времени проводить анализ всех слоев роговицы на уровне, близком к гистологическому. В последнее время данный метод диагностики переднего отрезка глаза нашел широкое применение в клинической практике. Ведение пациентов с дистрофиями роговицы требует повышенного внимания со стороны врача-офтальмолога, в качестве назначаемого лечения актуально проведение противовоспалительной и кератопротекторной терапии роговицы с последующим длительным динамическим контролем состояния глаза.

Ключевые слова: кераторефракционная хирургия, LASIK, дистрофии роговицы, конфокальная микроскопия роговицы, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Сурнина З.В., Суханова Е.В., Гамидов А.А. Клиническая манифестация эпителиальной дистрофии роговицы после LASIK. *Медицинский совет*. 2022;16(23):275–283. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-275-283>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical manifestation of corneal epithelial dystrophy after LASIK

Zoya V. Surnina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, MEDZOE@yandex.ru

Elena V. Sukhanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1002-3092>, elenasukhanova@mail.ru

Alibek A. Gamidov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>, algam@bk.ru

¹ Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

² Scientific and Practical Center for Vision Restoration; 11, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Modern keratorefractive surgery provides high efficiency, safety, predictability, stability of clinical and functional results of correction of various types of ametropia. In the process of preoperative diagnostics, standard and special examination methods are performed to exclude corneal diseases and determine the optimal technology for laser vision correction in each specific case. However, detection of subclinical forms of dystrophies and degenerations of the cornea is not always possible in the course of standard preoperative diagnostics. In this connection, the aim of this work is to present a clinical case of the manifestation of corneal epithelial dystrophy after laser vision correction. The article describes a rare case of clinical manifestation of corneal epithelial dystrophy after excimer laser vision correction, which was compensated by anti-inflammatory and kerneoprotective therapy. Diagnostic studies are also separately described, including keratotopographic examination, optical coherence tomography of the anterior segment of the eyes and in vivo confocal microscopy of the cornea, the role of these research methods in the early diagnosis of degenerative processes of the cornea is noted. In vivo laser confocal microscopy is classified as a minimally invasive diagnostic manipulation that allows real-time analysis of all layers of the cornea at a level close to histological. Recently, this method of diagnosing the anterior segment of the eye has found wide application in clin-

ical practice. The management of patients with corneal dystrophies requires increased attention from an ophthalmologist; anti-inflammatory and keratoprotective therapy of the cornea, followed by long-term dynamic monitoring of the eye condition, is topical as a prescribed treatment.

Keywords: keratorefractive surgery, LASIK, corneal dystrophies, in vivo corneal confocal microscopy, optical coherence tomography

For citation: Surnina Z.V., Sukhanova E.V., Gamidov A.A. Clinical manifestation of corneal epithelial dystrophy after LASIK. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):275–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-275-283>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Появление в начале 90-х гг. операции LASIK значительно увеличило возможности эксимерлазерной хирургии и вывело кераторефракционную хирургию на принципиально иной уровень. В настоящее время благодаря этому методу миллионы пациентов приобрели хорошее зрение и высокое качество жизни. За эти 3 десятилетия технологии эксимерлазерной коррекции доказали высокую эффективность, предсказуемость, безопасность, а также стабильность достигаемых рефракционных результатов [1, 2]. Процент послеоперационных осложнений невысоок, большинство авторов описывают появление транзиторного синдрома сухого глаза (ССГ) (>90% случаев), диффузного ламеллярного кератита (0,13–5,6% случаев), инфекционного кератита (0,005–0,034% случаев), ятрогенной кератэктазии (0,033–0,6% случаев) [3, 4]. Представляют интерес единичные работы исследователей, свидетельствующие о клинической манифестации дистрофий роговицы, а именно эпителиальных дистрофий, после лазерной коррекции зрения [5–8]. В связи с чем нам представляется целесообразным представление клинического случая дебюта дистрофии базальной мембраны эпителия – ДЭБМ-K1 (*англ.* Epithelial basement membrane dystrophy – EBMD-C1) после эксимерлазерной коррекции зрения.

ДЭБМ – двусторонняя дистрофия роговицы, которая обычно развивается в возрасте от 20 до 40 лет [9, 10]. Частота заболевания – от 2 до 6% в популяции. Как правило, заболевание протекает бессимптомно, но в 10–12% случаев возникают болезненные рецидивирующие эрозии [9–12]. Согласно некоторым авторам, от 10 до 30% пациентов с ДЭБМ подвержены рецидивам эрозии роговицы, а в 50% случаев у больных с рецидивирующей эрозией роговицы выявляют ДЭБМ [13, 14]. Большинство случаев ДЭБМ носят спорадический характер, небольшое число имеет доказанное наследование – ген TGFB1 (transforming growth factor beta-induced) [9, 11]. Ряд исследователей расценивают это состояние как специфическую реакцию роговицы на воздействие факторов внешней среды (травму, операцию), т. е. дегенерацию. Изменения характеризуются патологическим восстановлением базальной мембраны, приводящим к образованию неполноценных комплексов адгезии и ослабленному прикреплению эпителия к базальной мембране.

Классическая биомикроскопическая картина заболевания – двусторонние, часто асимметричные субэпителиальные линии «отпечатков пальцев», географические карты и эпителиальные микрокисты [9–12]. Результаты

гистологического исследования и конфокальной микроскопии роговицы (КМП) позволили выявить морфологический субстрат вышеописанных изменений – интраэпителиальные разрастания или многослойные патологические разрастания базальной мембраны эпителия, которые формируют географический рисунок или рисунок «отпечатка пальца» [9, 11, 15].

Однако клинические признаки ДЭБМ могут отсутствовать, что не позволяет выявить заболевание в процессе стандартной предоперационной диагностики к эксимерлазерной коррекции. В связи с чем целью работы является представление клинического случая манифестации эпителиальной дистрофии роговицы после лазерной коррекции зрения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А. 1988 г.р. обратился в Центр восстановления зрения с целью эксимерлазерной коррекции миопии. Проведены стандартные и специальные методы обследования:

- Результаты визометрии с коррекцией:
 - OD = 0,1sph -1,25 cyl -1,25 ax 85 = 0,8–0,9
 - OS 0,1sph -1,5 cyl -1,0 ax 90 = 0,8–0,9
- Данные рефрактометрии в условиях мидриаза:
 - OD sph -1,25 cyl -1,0 ax 85
 - OS sph -1,25 cyl -1,25 ax 90
- Данные кератометрии:
 - OD 42,75 ax 15°
 - OS 42,75 ax 170°
 - OD 42,50 ax 105°
 - OS 42,50 ax 80°
- Острота зрения в очках:
 - OD sph -1,25 = 0,5
 - OS sph -1,25 = 0,5–0,6
- Эхобиометрия (ПЗО):
 - OD = 25,52 мм
 - OS = 25,44 мм

Тест Ширмера на OU 14 мм. Время разрыва слезной пленки [TBUT] <10 с на OU.

- Кератопахиметрия:

- OD = 581 мкм
- OS = 587 мкм

- Пневмотонометрия:

- OD 12 мм рт. ст.
- OS 13 мм рт. ст.

При биомикроскопии: роговица прозрачная, сферическая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная.

Радужка структурная, зрачок округлый, в центре, реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Деструкция стекловидного тела. Гл. дно: ДН бледно-розовый, границы четкие, соотношение а/в 2/3, в МЗ без патологии, на периферии отдельные очаги хориоретинальной атрофии, инеобразная дистрофия.

Кератотопографическое исследование проведено с помощью сканирующего топографа ORBSCAN IIz (BAUSCH & LOMB) (рис. 1). Анализ кератотопографической картины не выявил зон иррегулярной рефракции.

24.02.21 на ОУ выполнена лазерная коррекция методом FemtoLASIK. Интраоперационно, после инстилляционной анестезии раствором проксиметакаина 0,5%, наблюдали слущивание эпителия роговицы, эпителий собирался в складки, отслаивался фрагментами. Роговичный лоскут сформирован фемтосекундным лазером 80 кГц на заданной глубине 110 мкм. Абляция стромы роговицы выполнена на эксимерной лазерной системе Teneo II Technolas 317P по заданному алгоритму с диаметром оптической зоны 6,0 мм. Формирование роговичного лоскута фемтосекундным лазером, эксимерлазерная коррекция аметропии выполнены в рабочем порядке, без осложнений. Применена оптически нейтральная МКЛ.

■ 25.02.21 Результаты визометрии:

- OD = 0,5–0,6 отдельные знаки
- OS = 0,6–0,7 отдельные знаки

■ Данные авторефрактокератометрии:

- OD sph 0,5 cyl -1,25 ax 20
- ARM OS sph 0,5 cyl -0,75 ax 125

При биомикроскопии: ОУ – спокоен, МКЛ стоит хорошо, адаптация роговичного лоскута хорошая, эпителий шероховатый, неоднородный по всей поверхности роговицы, участков дезэпителизации нет, роговица прозрачная. Глубже лежащие структуры без динамики. Состояние расценено как токсико-аллергическая реакция на интраоперационные инстилляции анестетика проксиметакаина, рекомендована антибактериальная, противовоспалительная, репаративная терапия. Инстилляции: тобрамицин, дексаметазон 0,1% по схеме, гликозаминогликаны сульфатированные 2 раза в день. МКЛ снята. Далее пла-

новые осмотры, включающие визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, кератотопографию, выполнены на 7, 14, 21 и 30-й дни после операции. Учитывая жалобы пациента на сухость, дискомфорт в ОУ, обусловленные транзитным ССГ после операции, в качестве дополнительной репаративной терапии назначен кератотропектор Корнерегель за нижнее веко 2–3 раза в сут.

В состав Корнерегеля входит декспантенол (предшественник пантотеновой кислоты), активирующий многие метаболические процессы, что обуславливает репаративные свойства препарата. Нами учитывалось также наличие вязких свойств Корнерегеля, позволяющих увеличить длительность адгезии с поврежденной поверхностью роговицы.

■ 05.03.21. Результаты визометрии:

- OD = 0,5 cyl -0,75 ax 80 = 0,6–0,7
- OS = 0,7 н/к

■ Данные авторефрактокератометрии:

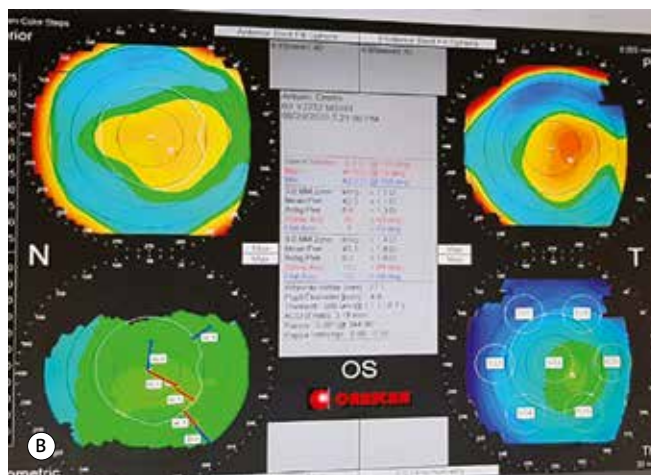
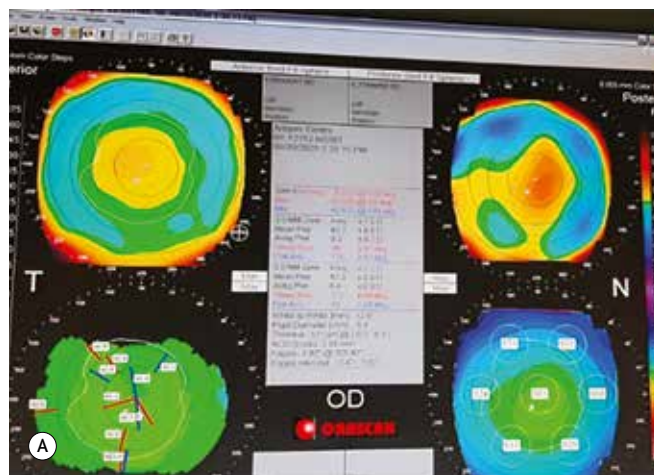
- OD sph -0,25 cyl -0,75 ax 80
- OS sph 0,5 cyl 0,5 ax 100

Жалобы на сухость в глазах, туман перед ОУ. При биомикроскопии: ОУ спокоен, адаптация роговичного лоскута хорошая, множественные участки эпителиопатии. В остальном без динамики. Продолжена репаративная медикаментозная терапия: гиалуронат натрия, инстилляции аутологичной сыворотки, Корнерегель 2–3 раза в сут. 08.03.21 при открывании глаз утром появилось чувство инородного тела, туман перед ОД.

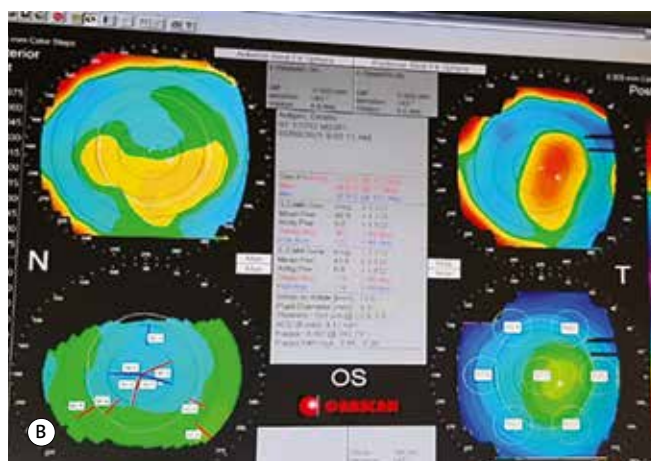
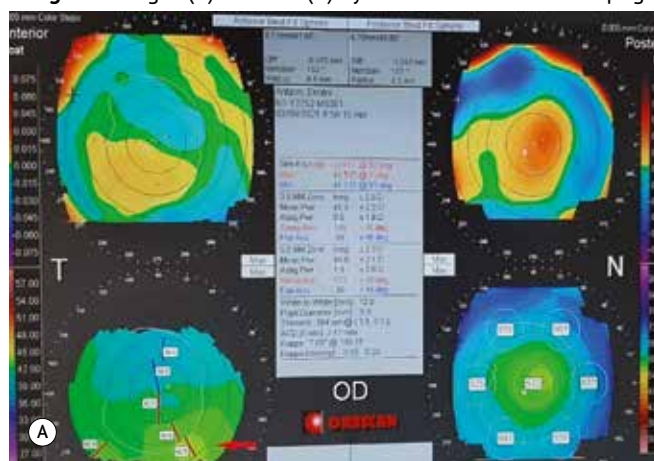
09.03.21. При биомикроскопии: ОУ спокоен, адаптация роговичного лоскута хорошая, диффузно по всей поверхности роговицы участки эпителиопатии, на ОД в параоптической зоне «складчатость» эпителия – след поверхностной эрозии роговицы, созданной пациентом при открывании век утром, однако, на момент биомикроскопии, участков дезэпителизации не выявлено, роговица прозрачная. В остальном без динамики. При кератотопографическом исследовании на ОД – иррегулярный паттерн передней поверхности роговицы, обусловленный состоянием эпителия роговицы (зоны иррегулярной рефракции обозначены стрелками на рис. 2).

● **Рисунок 1.** Результаты топографического исследования рефракции роговицы правого (А) и левого (В) глаз

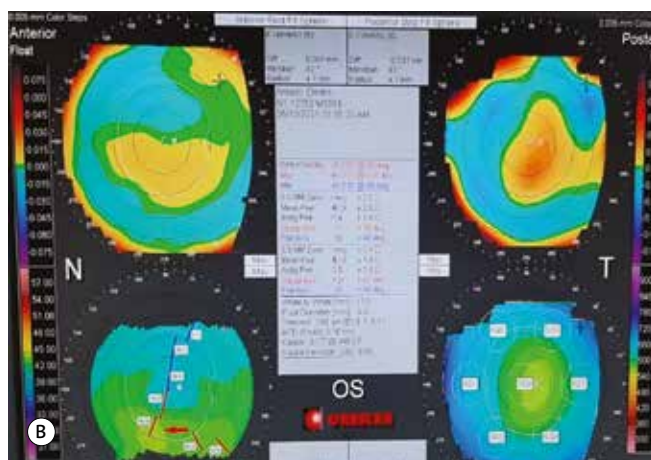
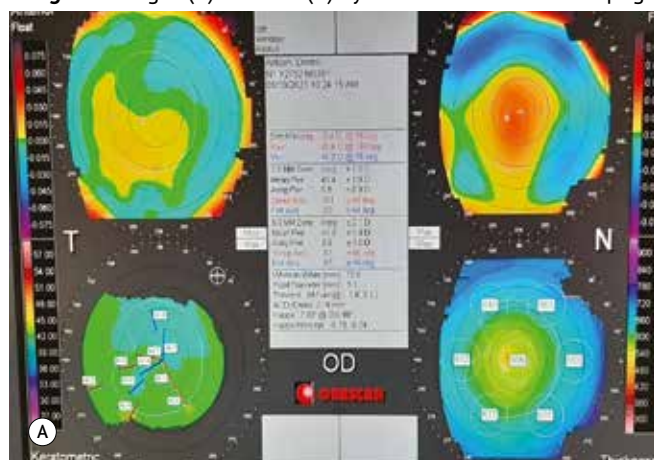
● **Figure 1.** Right (A) and left (B) eyes cornea's refraction topographic examination results



- **Рисунок 2.** Результаты топографического исследования рефракции роговицы правого (А) и левого (В) глаз
 ● **Figure 2.** Right (A) and left (B) eyes cornea's refraction topographic examination results



- **Рисунок 3.** Результаты топографического исследования рефракции роговицы правого (А) и левого (В) глаз
 ● **Figure 3.** Right (A) and left (B) eyes cornea's refraction topographic examination results



К терапии добавлен антисептик, продолжена активная репаративная терапия.

■ 13.04.21. Результаты визометрии:

- OD = 0,7–0,8
- OS = 0,6–0,7

■ Данные авторефрактокератометрии:

- OD sph 0,25 cyl -1,0 ax 65
- OS sph -0,25 cyl -0,5 ax 175

Сохранялись жалобы на сухость, светобоязнь в OU. При биомикроскопии выявлена положительная динамика – сокращение участков эпителиопатии на обоих глазах. При кератотопографическом исследовании – снижение иррегулярности передней поверхности роговицы на OU. Продолжена активная репаративная терапия: Корнергель, гиалуронат натрия, мазь витамин-А-пальмитат 250 ME.

■ 10.06.21. Результаты визометрии:

- OD = 0,7–0,8 cyl -1,0 ax 70 = 0,9–1,0
- OS = 0,5 cyl -1,0 ax 90 = 0,6–0,7

Жалобы на сухость, светобоязнь, ощущение тумана перед OU. При биомикроскопии выявлены лишь отдельные участки эпителиопатии. Глубже лежащие среды без динамики. Обращает на себя внимание несоответствие наличия большого количества жалоб пациента и скудной

биомикроскопической картины роговицы. Результаты кератотопографического исследования свидетельствуют о положительной динамике на OD и отрицательной на OS – выявлен иррегулярный паттерн с усилением рефракции парацентрально внизу, обуславливающий изменение клинической рефракции и снижение остроты зрения (зоны иррегулярной рефракции обозначены стрелками на рис. 3).

Вариабельность клинической рефракции, результатов кератотопографии расценена нами как проявление послеоперационного транзиторного ССГ, продолжена активная репаративная терапия. Тем не менее с целью уточнения диагноза, проведения дифференциального диагноза между эпителиопатией, сопутствующей ССГ после кераторефракционных операций, и эпителиальной дистрофией роговицы, было рекомендовано выполнение оптической когерентной томографии (ОКТ) и конфокальной микроскопии роговицы, консультация в отделе патологии роговицы ФГБНУ «НИИ глазных болезней».

Однако на фоне активно проводимой репаративной терапии произошла спонтанная стабилизация зрительных функций и улучшение субъективной удовлетворенности пациента результатами лазерной коррекции. Пациент

отказался от рекомендованной диагностики и консультации в НИИ глазных болезней.

■ 09.07.21. Результаты визометрии:

- OD = 0,9 cyl -0,5 ax 60 = 1,0
- OS = 1,0 cyl -0,5 ax 95 четче

■ Данные авторефрактокератометрии:

- OD sph -0,5 cyl -0,5 ax 60
- OS cyl -0,5 ax 90

Через месяц пациент обратился в клинику с жалобами на сухость, ощущение тумана перед OD. При биомикроскопии выявлены отдельные участки эпителиопатии, эпителий роговицы шероховатый, неровный, роговица прозрачная. OS – эпителиопатии нет, роговица прозрачная. Глубже лежащие среды без динамики.

■ 24.08.21. Результаты визометрии:

- OD = 0,4 sph -0,75 cyl -0,75 ax 65 = 0,7
- OS = 0,7 sph -0,5 cyl -0,5 ax 125 = 0,9

■ Данные авторефрактокератометрии:

- OD sph -2,25 cyl -0,5 ax 65
- OS sph -0,5 cyl -0,5 ax 125

ВГД на OU 10–11 мм рт. ст. Тест Ширмера OD 12 мм, OS 13 мм.

При кератотопографическом исследовании на OD иррегулярный паттерн, с усилением рефракции в цен-

тральной зоне, на OS достаточно регулярный паттерн, соответствующий состоянию после миопической абляции роговицы (рис. 4).

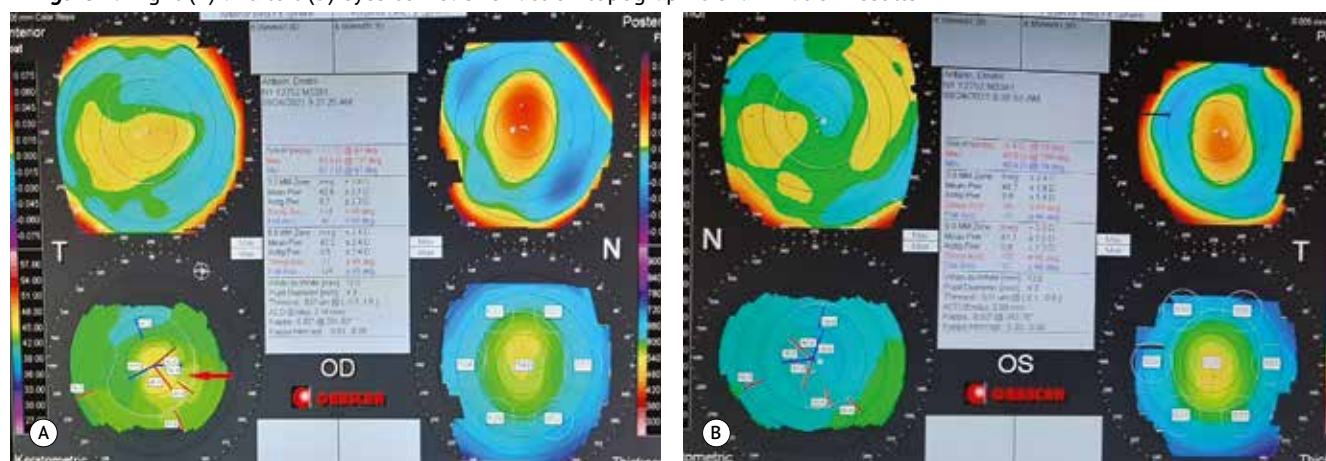
В ФГБНУ «НИИ глазных болезней» выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ) роговицы (прибор RTVue-100 Optovue Inc с роговичным модулем) с картированием эпителия роговицы (рис. 5).

Результаты ОКТ демонстрируют выраженную иррегулярность эпителия роговицы, утолщение в центральной и нижне-темпоральной зонах, что объясняет появление миопической рефракции и жалобы пациента на снижение зрения. Однако органических изменений базальной мембраны эпителия, стромы роговицы выявлено не было.

Конфокальная микроскопия роговицы OU выполнена на приборе HRT III с роговичным модулем Cornea Rostock. В базальном эпителии роговицы выявлены множественные отложения гиперрефлектирующих непрозрачных депозитов (рис. 6А, В), обнаружены характерные округлые гиперрефлективные структуры, отражающие изменения базальной мембраны эпителия (рис. 6С, D). Кроме этого, определяется незначительная извитость нервных волокон роговицы, снижение плотности эпителиальных нервов без изменения стромальных нервов (рис. 6F), в строме роговицы визуализировали активированные

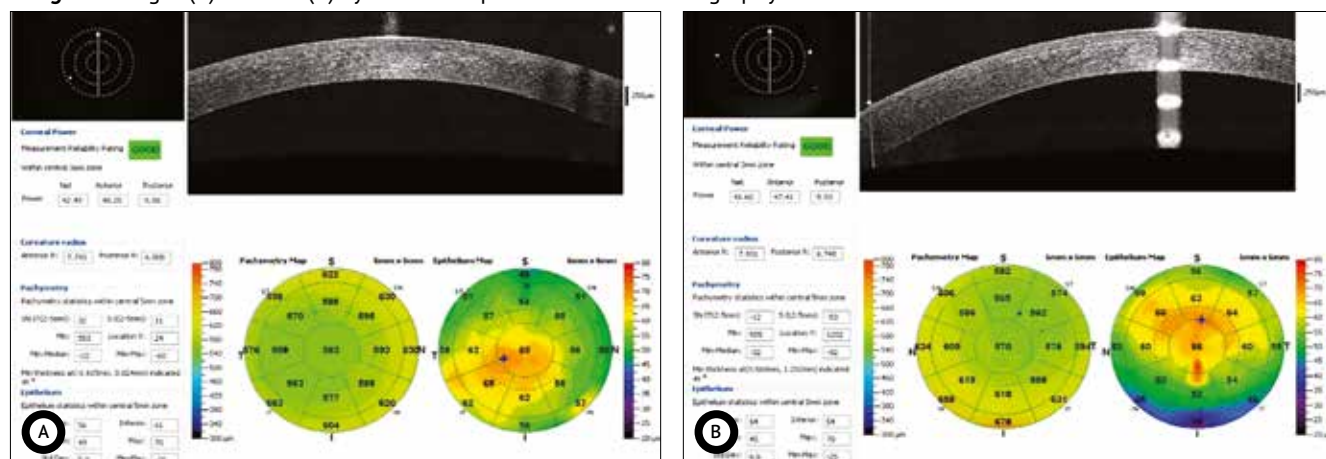
● **Рисунок 4.** Результаты топографического исследования рефракции роговицы правого (А) и левого (В) глаз

● **Figure 4.** Right (A) and left (B) eyes cornea's refraction topographic examination results

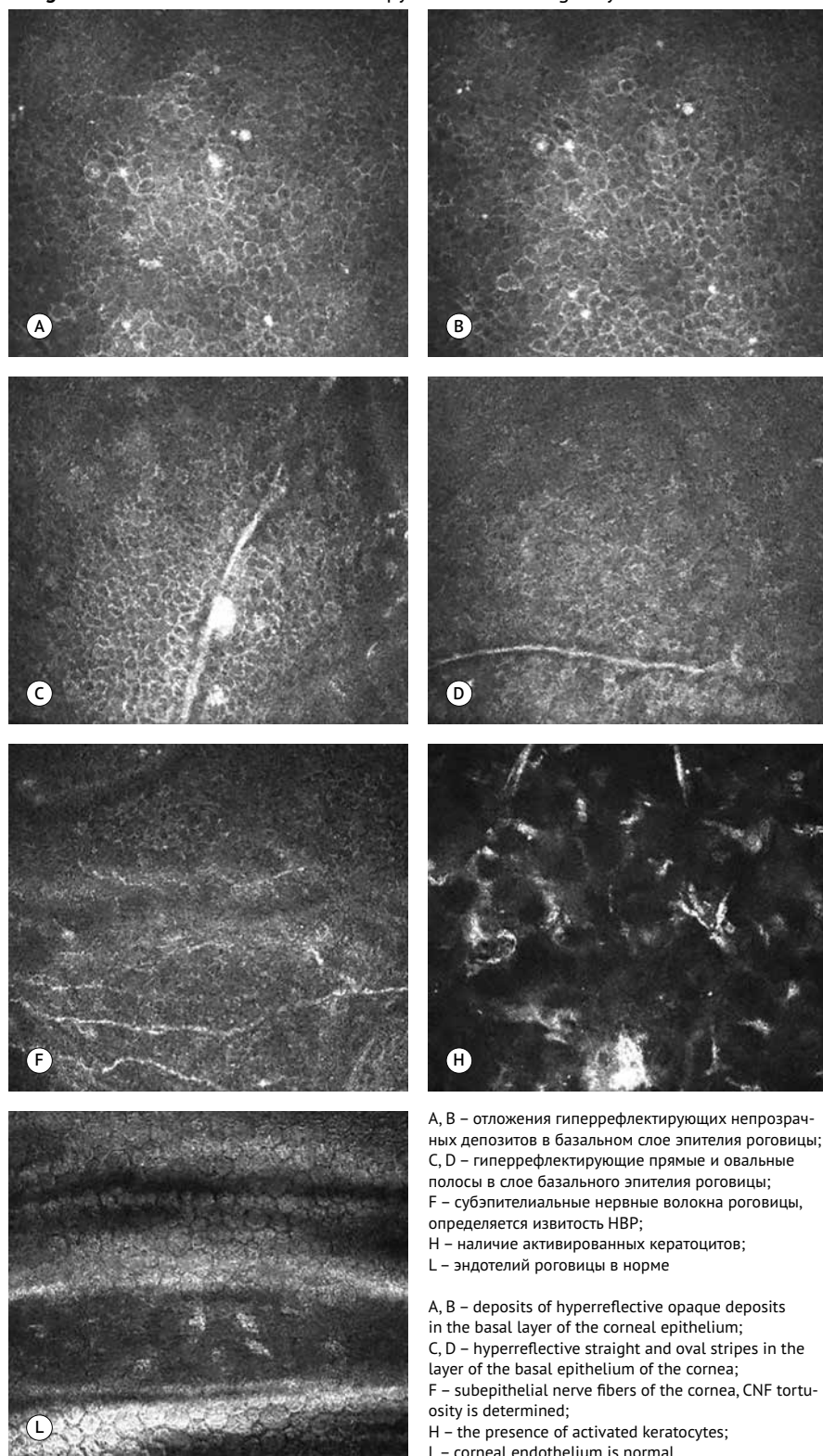


● **Рисунок 5.** Результаты оптической когерентной томографии роговицы правого (А) и левого (В) глаз

● **Figure 5.** Right (A) and left (B) eyes cornea optical coherence tomography results



● **Рисунок 6.** Результаты конфокальной микроскопии роговицы левого глаза
 ● **Figure 6.** Results of confocal microscopy in vivo of the right eye



кератоциты с яркими гиперрефлектирующими ядрами (рис. 6F), эндотелий на протяжении исследования всегда оставался интактным (рис. 6G).

Таким образом, лишь детальное исследование структуры роговицы с помощью прижизненного морфологического исследования КМР выявило патологические изме-

нения в зоне базальной мембраны эпителия и его базальных слоев, что позволило расценить представленное клиническое наблюдение как ДЭБМ. Клиническая манифестация дистрофического процесса возникла после лазерной коррекции зрения, что и привело к длительному периоду зрительной реабилитации пациента после операции.

Учитывая признаки аутоиммунного воспаления, выявленного при конфокальной микроскопии, к терапии добавлены противовоспалительные препараты в виде инстилляций дексаметазона, ингибиторов матриксных металлопротеиназ, продолжена репаративная терапия (слезозамещающие препараты, кернеопротектор Корнерегель) с хорошим терапевтическим эффектом.

■ 24.09.21. Результаты визометрии:

- OD = 0,8–0,9
- OS = 0,9

■ Данные авторефрактометрии:

- OD sph -0,25 cyl -0,5 ax 60
- OS sph 0,25 cyl -0,5 ax 95

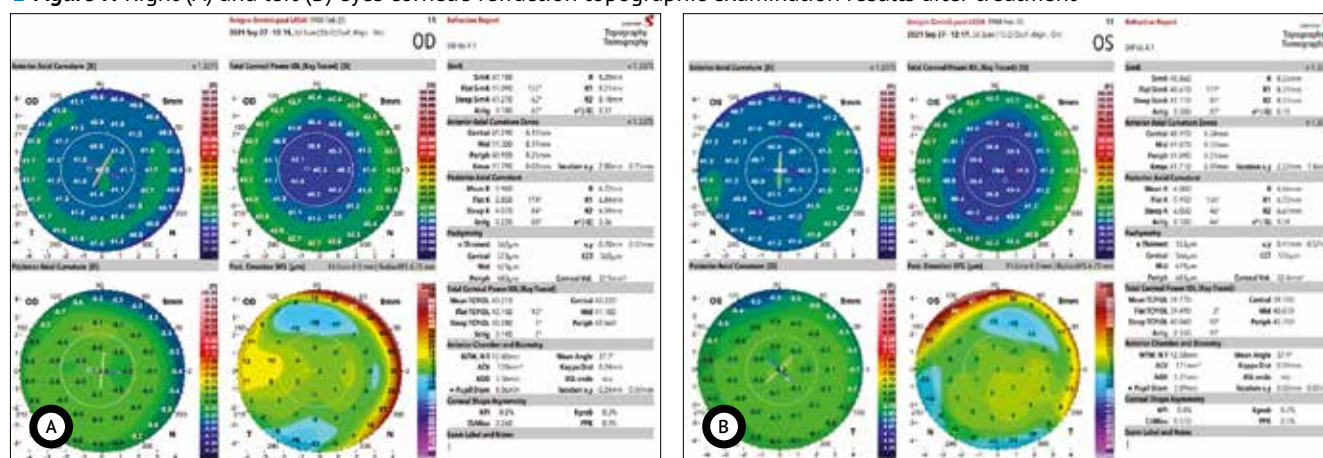
Кератотопографическое исследование в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» было проведено с помощью сканирующего топографа Galilei G6. Результаты свидетельствуют о выраженной положительной динамике – на OU регулярный паттерн, соответствующий состоянию после миопической абляции роговицы (рис. 7).

Результаты картирования эпителия роговицы при ОКТ демонстрируют значительное повышение регулярности поверхности, коррелирующее с улучшением зрительных функций (рис. 8).

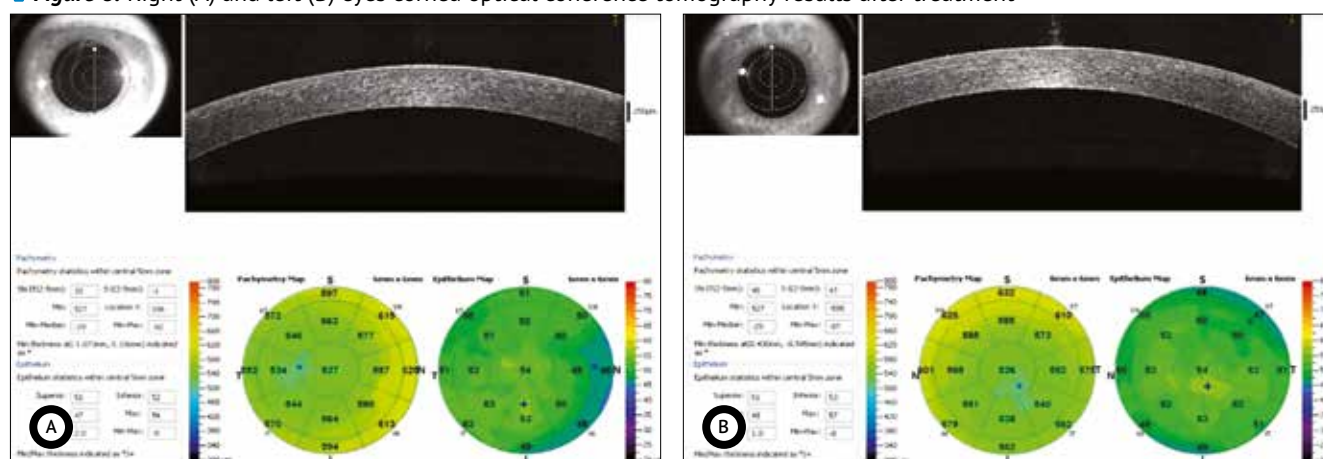
Стабилизация клинической рефракции и зрительных функций позволила завершить противовоспалительную терапию с сохранением инстилляций слезозаместительных препаратов без консервантов на основе гиалуроновой кислоты. Далее на протяжении последующих 6 мес., с периодичностью 1 раз в мес., про-

должны контрольные осмотры, включающие визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, кератотопографию. Результаты вышеперечисленных исследований свидетельствовали о стабильности достигнутых клиничко-функциональных результатов, рецидивов ДЭБМ не выявлено.

- **Рисунок 7.** Результаты топографического исследования рефракции роговицы правого (А) и левого (В) глаз после лечения
 ● **Figure 7.** Right (A) and left (B) eyes cornea's refraction topographic examination results after treatment



- **Рисунок 8.** Результаты оптической когерентной томографии роговицы правого (А) и левого (В) глаз после лечения
 ● **Figure 8.** Right (A) and left (B) eyes cornea optical coherence tomography results after treatment



- 03.03.22. Результаты визометрии:
- OD = 1,0–1,2
 - OS = 1,0–1,2
- Данные авторефрактометрии:
- OD sph 0,25 cyl -0,5 ax 65
 - OS sph 0,0

При биомикроскопии: роговица прозрачная, по периферии визуализируется край роговичного лоскута. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная, зрачок округлый, в центре, реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Деструкция стекловидного тела. Глазное дно: без динамики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современная кераторефракционная хирургия обеспечивает высокую эффективность, безопасность, предсказуемость, стабильность клинко-функциональных результатов коррекции различных видов аметропий. Однако выявление субклинических форм дистрофий и дегенераций роговицы не всегда возможно в ходе стандартной предоперационной диагностики. В литературе нам встретились немногочисленные сообщения, касающиеся клинической манифестации эпителиальной дистрофии рогови-

цы после лазерной коррекции [16, 17]. Все авторы описывают длительный восстановительный послеоперационный период, активно применяемую репаративную терапию, оказывающую должный, но временный терапевтический эффект. При неэффективности консервативной терапии методом выбора является выполнение фототерапевтической кератэктомии или шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором [16, 17]. Лечебный эффект, по мнению авторов, обусловлен удалением аномального эпителия и базальной мембраны, воздействием на слой Боумена, что может способствовать в восстановлении нового и потенциально более стабильного эпителия. Однако, по мнению большинства исследователей, применение вышеперечисленных методик также не гарантирует отсутствие рецидивов заболевания [16, 17]. Операцией выбора при ДЭБМ, по мнению большинства авторов, является фоторефракционная кератэктомия [17].

Описанный клинический случай, по нашему мнению, представляет интерес для практического врача. Ни в процессе предоперационной диагностики, ни в послеоперационном периоде не выявлены характерные для эпителиальной дистрофии роговицы биомикроскопические признаки. Однако длительный, несмотря на активную репаративную терапию, восстановительный период обусловил

необходимость дифференциальной диагностики послеоперационного ССГ и эпителиальной дистрофии роговицы. Двусторонний характер процесса, выявленная в процессе эпителиального картирования при оптической томографии роговицы, а также при выполнении КМР локализация патологических изменений позволили подтвердить дистрофическую этиологию процесса и изменить тактику лечения, что привело к стабилизации клинической рефракции, зрительных функций и достижению высоких функциональных результатов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление субклинических форм дистрофий и дегенераций роговицы по-прежнему является актуальной проблемой современной кераторефракционной хирургии. Включение в алгоритм предоперационного обследо-

вания оптической когерентной томографии и конфокальной микроскопии роговицы может существенно оптимизировать подходы к выбору эффективной и безопасной технологии лазерной коррекции зрения [18–24]. Лазерную КМР относят к малоинвазивным диагностическим манипуляциям, позволяющим в режиме реального времени проводить анализ всех слоев роговицы на уровне, близком к гистологическому [25–29]. Ведение пациентов с дистрофиями роговицы требует повышенного внимания со стороны врача-офтальмолога, в качестве назначаемого лечения актуально проведение противовоспалительной и кератопротекторной терапии роговицы с последующим длительным динамическим контролем состояния глаза.



Поступила / Received 13.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2022

Принята в печать / Accepted 16.11.2022

Список литературы / References

- Wen D., McAlinden C., Flitcroft I., Tu R., Wang Q., Alió J. et al. Postoperative Efficacy, Predictability, Safety, and Visual Quality of Laser Corneal Refractive Surgery: A Network Meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2017;(178):65–78. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.013>.
- Lau Y.T., Shih K.C., Tse R.H., Chan T.C., Jhanji V. Comparison of Visual, Refractive and Ocular Surface Outcomes Between Small Incision Lenticule Extraction and Laser-Assisted In Situ Keratomileusis for Myopia and Myopic Astigmatism. *Ophthalmol Ther.* 2019;8(3):373–386. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0202-x>.
- Sahay P., Bafna R.K., Reddy J.C., Vajpayee R.B., Sharma N. Complications of laser-assisted in situ keratomileusis. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(7):1658–1669. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1872_20.
- Wang B., Naidu R.K., Chu R., Dai J., Qu X., Zhou H. Dry Eye Disease following Refractive Surgery: A 12-Month Follow-Up of SMILE versus FS-LASIK in High Myopia. *J Ophthalmol.* 2015;(2015):132417. <https://doi.org/10.1155/2015/132417>.
- Wu P.Y., Tsui M.C., Chang C.K., Chang H.W., Chen W.L. Epithelial basement membrane dystrophy after femtosecond laser-assisted LASIK successfully treated with in vivo confocal microscopy-assisted photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2020;46(12):e17–e19. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.00000000000000354>.
- Pérez-Santonja J.J., Galal A., Cardona C., Artola A., Ruiz-Moreno J.M., Alió J.L. Severe corneal epithelial sloughing during laser in situ keratomileusis as a presenting sign for silent epithelial basement membrane dystrophy. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(10):1932–1937. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2005.06.041>.
- Woreta F.A., Davis G.W., Bower K.S. LASIK and surface ablation in corneal dystrophies. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(2):115–122. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.08.003>.
- Kymionis G.D., Diakonis V.F., Bouzoukis D.I., Yoo S.H., Pallikaris I.G. Photorefractive keratectomy in a patient with epithelial basement membrane dystrophy. *Semin Ophthalmol.* 2007;22(1):59–61. <https://doi.org/10.1080/08820530601162768>.
- Weiss J.S., Møller H.U., Aldave A.J., Seitz B., Bredrup C., Kivelä T. et al. IC3D classification of corneal dystrophies—edition 2. *Cornea.* 2015;34(2):117–159. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000307>.
- Cogan D.G., Donaldson D.D., Kuwabara T., Marshall D. Microcystic dystrophy of the corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1964;(62):213–225. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14269893/>.
- Lin Z.N., Chen J., Cui H.P. Characteristics of corneal dystrophies: a review from clinical, histological and genetic perspectives. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(6):904–913. <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.06.20>.
- Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Саловарова Е.П., Баг Р.З., Суханова Е.В. Дистрофии роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):118–125. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051118>.
- Trufanov S.V., Tekeeva L.Yu., Salovarova E.P., Bag R.Z., Sukhanova E.V. Corneal dystrophies. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(5):118–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051118>.
- Miller D.D., Hasan S.A., Simmons N.L., Stewart M.W. Recurrent corneal erosion: a comprehensive review. *Clin Ophthalmol.* 2019;(13):325–335. <https://doi.org/10.2147/ophth.s157430>.
- Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Сурнина З.В., Маложен С.А. Морфологические изменения роговицы при синдроме рецидивирующей эрозии после шлифовки боуеновой мембраны алмазным бором. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5):24–30. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913505124>.
- Trufanov S.V., Tekeeva L.Yu., Surnina Z.V., Malozhen S.A. Morphological changes in the cornea of patients with recurrent corneal erosion after diamond burr polishing of Bowman's membrane. *Vestnik Oftalmologii.* 2019;135(5):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma201913505124>.
- Kobayashi A., Yokogawa H., Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings in patients with map-dot-fingerprint (epithelial basement membrane) dystrophy. *Clin Ophthalmol.* 2012;(6):1187–1190. <https://doi.org/10.2147/ophth.s34196>.
- Ghoulali W., Sandali O., Ameline B., Basli E., Goemaere I., Borderie V., Laroche L. Dystrophie de Cogan révélée après chirurgie réfractive de type Lasik. *J Fr Ophtalmol.* 2013;36(8):e137–140. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2012.11.017>.
- Woreta F.A., Davis G.W., Bower K.S. LASIK and surface ablation in corneal dystrophies. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(2):115–122. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.08.003>.
- Mehra S., Tavakoli M., Kallinikos P.A., Efron N., Boulton A.J., Augustine T., Malik R.A. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2608–2612. <https://doi.org/10.2337/dc07-0870>.
- Ziegler D., Papanas N., Zhivov A., Allgeier S., Winter K., Ziegler I. et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(7):2454–2463. <https://doi.org/10.2337/db13-1819>.
- Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(4):5–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24067677>.
- Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. New approach to corneal nerve fibers morphometry in diabetes mellitus on the basis of confocal biomicroscopy. *Vestnik Oftalmologii.* 2015;131(4):5–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24067677>.
- Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника.* 2015;3(291):23–25. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24932357>.
- Novikov I.A., Makhotin S.S., Surnina Z.V. Calculation of Anisotropy and Symmetry Coefficients of Corneal Nerve Orientation Based on Automated Recognition of Digital Confocal Images. *Bio-Medical Engineering.* 2015;3(291):23–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24932357>.
- Ang M., Baskaran M., Werkmeister R.M., Chua J., Schmidl D., Aranha Dos Santos V. et al. Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:132–156. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.002>.
- Jiao H., Hill L.J., Downie L.E., Chinnery H.R. Anterior segment optical coherence tomography: its application in clinical practice and experimental models of disease. *Clin Exp Optom.* 2019;102(3):208–217. <https://doi.org/10.1111/cxo.12835>.
- Sridhar M.S., Martin R. Anterior segment optical coherence tomography for evaluation of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(3):367–372. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_823_17.
- Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Георгиев С. Первые результаты клинко-диагностического анализа постковидной периферической невралгии. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(4):58–64. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158>.

- Avetisov S.E., Surnina Z.V., Akhmedzhanova L.T., Georgiev S. First results of clinical diagnostic analysis of post-COVID peripheral neuropathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(4):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704158>.
26. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Черненкова Н.А., Тюрина А.А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):81–85. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602181>.
- Avetisov S.E., Surnina Z.V., Novikov I.A., Chernenkova N.A., Tyurina A.A. The effect of the tear film on the results of a direct assessment of the sensitivity of the cornea. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(2):81–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602181>.
27. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В. Анатомо-функциональные особенности и методы исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):102–106. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061102>.
- Avetisov S.E., Chernenkova N.A., Surnina Z.V. Anatomical and functional features of corneal nerve fibers and methods of their evaluation. *Vestnik Oftalmologii*. 2018;134(6):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061102>.
28. Аветисов К.С., Юсеф Н.Ю., Сурнина З.В., Аветисов С.Э., Ндари М. Изменения нервных волокон роговицы после микроинвазивной факосurgerии (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):6–12. <https://doi.org/10.17116/oftalma20201360216>.
- Avetisov K.S., Yusef N.Y., Surnina Z.V., Avetisov S.E., Ndary M. Changes in corneal nerve fibers after microinvasive cataract surgery (a preliminary report). *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(2):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma20201360216>.
29. Pritchard N., Edwards K., Russell A.W., Perkins B.A., Malik R.A., Efron N. Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(4):671–675. <https://doi.org/10.2337/dc14-2114>.

Информация об авторах:

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б; MEDZOE@yandex.ru

Суханова Елена Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б; Научно-практический Центр восстановления зрения; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11; elenasukhanova@mail.ru

Гамидов Алибек Абдулмуталимович, д.м.н., старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии, Научно-исследовательский институт глазных болезней; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 А, Б; algam@bk.ru

Information about the authors:

Zoya V. Surnina, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow Department of Ocular Media Pathology, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, Russia, 119021; MEDZOE@yandex.ru

Elena V. Sukhanova, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow Department of Ocular Media Pathology, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, Russia, 119021; Scientific and Practical Center for Vision Restoration; 11, Rossolimo St., Moscow, Russia, 119021; elena-sukhanova@mail.ru

Alibek A. Gamidov, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Fellow Department of Modern Therapy Methods in Ophthalmology, Research Institute of Eye Disease; 11 A, B, Rossolimo St., Moscow, Russia, 119021; algam@bk.ru

Обострение акне: роль экспозом-факторов и современные тенденции поддерживающей терапии

М.М. Тлиш, <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>, tlsh_mm@mail.ru

М.Е. Шавилова✉, <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>, shavilova.m@yandex.ru

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

Резюме

На современном этапе акне рассматривается как мультифакториальный дерматоз, в формировании которого значимую роль играют генетически обусловленные гиперандрогения и нарушения секреции сальных желез, а также изменения микробиома кожи. Известно, что на риск возникновения и тяжесть заболевания оказывают существенное влияние разнообразные компоненты окружающей среды, которые принято называть экспозом-факторами. В данной статье приводится анализ исследований, посвященных влиянию на патогенез и клиническое течение акне наиболее распространенных экспозом-факторов: диеты, ухода за кожей, стресса, новой коронавирусной инфекции (COVID-19), загрязнения окружающей среды и климатических условий. Показано, что данные факторы воздействуют на основные компоненты кожного барьера, влияют на микробиоту и иммунную реактивность, что в последующем приводит к активации ведущих патологических механизмов формирования акне. С учетом многообразия факторов, провоцирующих заболевание, сделан акцент на необходимости правильного ухода за кожей и проведения патогенетически обоснованной терапии в поддерживающем режиме с назначением топических ретиноидов и азелаиновой кислоты. Данные активные компоненты за счет противовоспалительного и комедонолитического эффектов, а также ингибирования роста *Cutibacterium acne* обеспечивают комплексное воздействие на основные патогенетические звенья заболевания. В статье приведены собственные клинические наблюдения пациентов с акне, которым комплексная терапия и профилактика обострений проводились с применением препаратов Адаклин и Азиск-Дерм. Отмечено, что данные лекарственные средства эффективны как в комплексном лечении, так и в профилактике обострений у больных акне легкой и средней степени тяжести, при этом терапия хорошо переносится пациентами – возникающие нежелательные явления обратимы, легко поддаются коррекции увлажняющими средствами и не требуют отмены препаратов.

Ключевые слова: акне, экспозом-факторы, поддерживающая терапия, Адаклин, Азиск-Дерм

Для цитирования: Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Обострение акне: роль экспозом-факторов и современные тенденции поддерживающей терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(23):284–289. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-284-289>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acne exacerbation: the role of exposome factors and current trends in maintenance therapy

Marina M. Tlish, <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>, tlsh_mm@mail.ru

Marina E. Shavilova✉, <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>, shavilova.m@yandex.ru

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

Abstract

At the present stage, acne is considered as a multifactorial dermatosis, in the formation of which a significant role is played by genetically determined hyperandrogenism and impaired secretion of the sebaceous glands, as well as changes in the skin microbiome. It is known that the risk of occurrence and severity of the disease are significantly influenced by various environmental components, which are commonly called exposure factors. This article provides an analysis of studies on the influence of the most common exposure factors on the pathogenesis and clinical course of acne: diet, skin care, stress, novel coronavirus infection (COVID-19), environmental pollution and climatic conditions. It has been shown that these factors affect the main components of the skin barrier, affect the microbiota and immune reactivity, which subsequently leads to the activation of the leading pathological mechanisms of acne formation. Considering the variety of factors that provoke the disease, emphasis is placed on the need for proper skin care and pathogenetically substantiated therapy in a maintenance regimen with the appointment of topical retinoids and azelaic acid. Due to anti-inflammatory and comedonolytic effects, as well as inhibition of the growth of *Cutibacterium acne*, these active ingredients provide a complex effect on the main pathogenetic links of the disease. The article presents our own clinical observations of patients with acne, who underwent complex therapy and prevention of exacerbations with the use of Adaklin and Azix-Derm. It was noted that these drugs are effective both in the complex treatment and in the prevention of exacerbations in patients with mild to moderate acne, while the therapy is well tolerated by patients - the resulting adverse events are reversible, easily corrected with moisturizing agents and do not require discontinuation of drugs.

Keywords: acne, exposome factors, maintenance therapy, Adaklin, Azix-Derm

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним исследованиям, акне представляет собой хронический дерматоз, проявляющийся высыпаниями различной степени тяжести (от легкой комедональной формы до тяжелой узловой) и требующий длительной терапии [1]. Такое течение дерматоза повышает риск развития постакне, в значительной степени влияет на социальную адаптацию и связано с ухудшением качества жизни пациентов [2, 3].

На риск обострения и тяжесть течения вульгарных угрей оказывают значительное влияние разнообразные компоненты окружающей среды, совокупность которых принято называть экспозом-факторами. В исследовании B. Dreno et al. при анкетировании 11 тыс. человек из разных стран было обнаружено, что появление новых высыпаний больные акне чаще связывают с погрешностями в диете, использованием неправильного ухода за кожей, влиянием стресса, загрязнением окружающей среды и климатическими условиями [4].

Негативное влияние на течение дерматоза может оказывать избыточное употребление молочного белка и продуктов с высоким гликемическим индексом. Данные продукты способствуют увеличению концентрации в крови инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Последний индуцирует синтез воспалительных биомаркеров в себоцитах, а также активирует пролиферацию кератиноцитов и выброс андрогенов [4–6]. При этом средиземноморская диета, значительно более богатая фруктами и овощами по сравнению с западной, может считаться моделью питания для пациентов с акне. В ряде исследований сообщается об обратной зависимости между потреблением белой рыбы, фруктов и овощей более 3 дней в нед. и обострением дерматоза, что может быть связано с противовоспалительным и антиоксидантным эффектами данных продуктов [7].

Длительное применение жидких тональных кремов и консилеров, использование косметики, содержащей эфирные масла, а также щелочных очищающих средств ассоциировано с обострением и ухудшением течения акне. Такой уход за кожей сопровождается изменением баланса ее микробиоты, особенно в области сальных желез, что обуславливает нарушение липидной мантии и активацию иммунитета [4, 8]. При этом недавние исследования показывают, что развитие дерматоза связано не только с гиперпролиферацией *C. acnes*, но и с нарушением соотношения между его различными фило типами. При акне наблюдается преобладание *C. acnes* фило типа IA1 с более вирулентным профилем [9].

Во многих исследованиях сообщается о том, что стресс нередко предшествует обострению акне [10–12]. Механизм появления высыпаний при этом активно изучается. Есть предположение, что стресс активирует

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Это приводит к высвобождению ИФР-1 с последующей гиперактивацией себоцитов и воспалению [10]. Субстанция Р, которая активно синтезируется при стрессе, также может стимулировать пролиферацию клеток-предшественников и увеличивать размер себоцитов [11]. Недавно обнаружено присутствие в геноме *C. acnes* белка, который демонстрирует гомологию с рецептором катехоламинов *E. coli* и эукариот, в связи с чем предполагается, что *C. acnes* может играть роль посредника между медиаторами стресса (катехоламинами) и акне [12].

Известно, что загрязнение воздуха связано с воспалительными заболеваниями кожи [13, 14]. В исследовании Xiang Li et al. отмечено, что увеличение концентраций SO₂ и NO₂ в воздухе соответствовало значительному росту числа амбулаторных посещений по поводу акне [13]. Предполагается, что загрязнители из воздуха попадают в кожу через наночастицы и генерируют хиноны, химические вещества с окислительно-восстановительным циклом, которые производят активные формы кислорода. Окислительный стресс в последующем запускает и поддерживает воспалительные процессы в коже [14]. Данные эффекты могут быть усилены избыточной инсоляцией, которая обуславливает дополнительную экспрессию провоспалительных цитокинов [15].

Избыточная инсоляция, особенно в сочетании с такими климатическими условиями, как повышенная температура и влажность воздуха, также может спровоцировать обострение акне. В ряде исследований показано, что средневолновой и длинноволновой спектры ультрафиолетового излучения (УФ-А и УФ-В) способствуют гиперплазии сальных желез, гиперкератозу, увеличению секреции кожного сала и количества комедонов [16, 17]. WJ. Lee et al. в эксперименте продемонстрировали, что воздействие УФ-В увеличивает экспрессию воспалительных цитокинов в культивируемых себоцитах [18]. При опросе 309 и 402 больных акне в Индии на обострение заболевания летом указали 23 и 56% человек соответственно [17]. B. Dreno et al. также отмечают, что дерматоз значительно чаще встречается у людей, чья повседневная деятельность связана с умеренным или интенсивным воздействием солнца [4].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала причиной увеличения использования средств индивидуальной защиты, что привело к росту числа обострений не только при акне, но и при других дерматозах лица – розацеа, себорейного дерматита и контактного дерматита [19]. В связи с этим, термин «маскне» стал популярным во время пандемии, особенно в средствах массовой информации. Патология маскне обусловлена совокупностью факторов: окклюзией фолликулов и утолщением эпидермиса, повышенной секрецией кожного сала, нарушениями кожного барьера и микробиома [20]. При этом высыпания акне, как

правило, появляются после 6 нед. использования маски и локализуются в О-области [19, 20].

Таким образом, экспозом-факторы воздействуют на все основные компоненты кожного барьера, влияют на микробиоту кожи и иммунную реактивность, что в последующем приводит к активации ведущих патологических механизмов формирования акне. Учитывая это и многообразие провоцирующих обострение акне факторов, терапия заболевания должна носить не только патогенетический характер, но и проводиться длительно в поддерживающем режиме.

Пациентам следует рекомендовать использовать мягкие очищающие средства для кожи, а также некомедогенную косметику, безмасляные эмульсии и солнцезащитные кремы [21]. При маскне предпочтение следует отдавать антибактериальным очищающим средствам с pH от 5 до 7,3. При этом чрезмерное очищение лица не рекомендуется (до 2 раз в день), а в составе косметики не должно быть спирта, салициловой и альфа-гидроксикислот. Для уменьшения трансэпидермальной потери влаги лучше использовать дерматокосметические кремы, содержащие природные увлажняющие факторы (гиалуронат натрия и полиглутаминовая кислота) [19].

Для поддерживающей терапии акне показано назначение топических ретиноидов и азелаиновой кислоты [22]. В связи с этим представляют интерес препараты Адаклин (адапален 0,1%) и Азикс-Дерм (азелаиновая кислота 20%), выпускаемые в форме крема.

Адаклин оказывает комедолитическое и противовоспалительное действие при акне. Данные эффекты обусловлены способностью адапалена избирательно связываться с рецепторами ретиноевой кислоты, не взаимодействуя при этом с ее цитозольными белками, а также ингибированием липооксигеназы и процессов окисления арахидоновой кислоты. Описано иммуномодулирующее свойство адапалена, основанное на ингибировании продукции лейкотриенов, липооксигеназы и свободных радикалов кислорода [23]. Адапален является препаратом первой линии при лечении комедональных акне и поддерживающей терапии, а также используется в комбинации с другими противоугревыми средствами при папуло-пустулезных и узловатых формах заболевания. Обладая ретиноидной активностью, данное лекарственное средство оказывает фотосенсибилизирующее действие, в связи с чем должно использоваться только на ночь и в сочетании с фотопротекторами днем. Адапален не рекомендуется применять с косметическими средствами с подсушивающим и раздражающим эффектом, однако он совместим с такими топическими препаратами для лечения акне, как бензоила пероксид, клиндамицин и эритромицин. Пациентам с нормальной, комбинированной кожей с признаками раздражения или с повышенной чувствительностью, а также со светлой кожей в качестве терапии акне легкой и средней степени тяжести показана наружная терапия 0,1% адапаленом в лекарственной форме крема [24].

Азикс-Дерм за счет азелаиновой кислоты оказывает ингибирующее влияние на пролиферацию кератиноцитов, активность тирозиназы, рост аномальных меланоци-

тов, синтез клеточного белка *C. acnes* и *St. epidermidis*, что обуславливает комедонолитический, депигментирующий и антибактериальный эффекты препарата [25]. Азелаиновая кислота является альтернативным препаратом поддерживающей терапии акне, назначается в комплексной терапии папуло-пустулезных и узловатых форм дерматоза. В отличие от адапалена, может использоваться в период беременности и не вызывает фотосенсибилизации. Азелаиновая кислота дополнительно ингибирует тирозиназу и активность меланоцитов, за счет чего способствует снижению поствоспалительной гиперпигментации кожи и уменьшает выраженность постакне. Азикс-Дерм в форме крема представляет собой эмульсию типа «масло в воде» и, в отличие от геля, способствует большему увлажнению кожи, в связи с чем особенно показан пациентам с сухой, обезвоженной кожей.

Применение комбинации препаратов Азикс-Дерм и Адаклин в терапии больных акне легкой и средней степени тяжести обеспечивает комплексное воздействие на основные патогенетические звенья заболевания за счет противовоспалительного и комедонолитического эффектов, ингибирования роста *C. acnes*, профилактики формирования гиперпигментации постакне. Для достижения максимального клинического эффекта адапален и азелаиновая кислота должны применяться не менее 4 нед., стойкое улучшение, как правило, отмечается после 3-месячного курса лечения.

Приводим собственные клинические наблюдения пациентов с акне, которым комплексная терапия и профилактика обострений проводилась с применением препаратов Адаклин и Азикс-Дерм.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка С. 24 лет обратилась с жалобами на распространенные высыпания на коже лица. Из анамнеза: болеет с 19 лет, когда впервые появилась сыпь в области подбородка. Применяла лосьон с салициловой кислотой, периодически самостоятельно делала пилинг, отмечала временное улучшение. Обращалась к гинекологу-эндокринологу, патологии выявлено не было. В течение последних 6 мес. после перенесенного стресса стали появляться множественные новые элементы, сопровождающиеся болезненностью, в связи с чем обратилась в ГБУЗ ККВД.

При осмотре кожный патологический процесс носил симметричный, распространенный характер. Локализовался преимущественно на коже лица в области щек, подбородка, лба. Единичные элементы определялись на коже шеи и груди. Высыпания были представлены открытыми и закрытыми комедонами, множественными папуло-пустулами конической и полушаровидной формы до 4 мм в диаметре. Также определялись единичные эскориации и эрозии, геморрагические корки и атрофические рубцы (рис. 1А).

На основании анамнеза и клинической картины был выставлен диагноз: «Папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести». Назначен изотретиноин в дозе 30 мг (вес больной 60 кг). При контрольном визите на 5-й мес. терапии отмечено снижение количества папул и пустул, умень-

шение инфильтрации (рис. 1B). При дальнейшем наблюдении положительная динамика кожного патологического процесса сохранилась, в связи с чем на 8-м мес. терапии, после набора кумулятивной дозы (7200 мг), изотретиноин был отменен и назначена поддерживающая терапия – Адаклин 1 раз в сут. (на ночь), фотопротектор (рис. 1C). Побочных реакций в процессе лечения выявлено не было. При наблюдении в течение 12 мес. после окончания основного курса терапии обострений акне выявлено не было.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больная К. 19 лет обратилась с жалобами на высыпания на коже лица. Из анамнеза выяснено, что болеет с 14 лет, когда впервые появились множественные высыпания в области лба, носа и подбородка. К врачу не обращалась, использовала лосьоны с салициловой кислотой с периодическим улучшением. Обострения чаще отмечала при погрешностях в диете – употреблении большого количества сладкого и хлебобулочных изделий. В 19 лет в связи с распространением высыпаний, появлением новых болезненных элементов на коже лица и спины, отсутствием эффекта от применяемых средств обратилась к дерматологу в поликлинику по месту жительства. Был выставлен диагноз «Узловатая форма акне», назначен изотретиноин в дозе 30 мг (вес больной 62 кг). Во время лечения отме-

чала сухость кожи, которая проходила при применении увлажняющих средств. На фоне значительного улучшения самостоятельно отменила прием препарата на 7-м мес., после чего в течение 2 мес. стали периодически появляться единичные невоспалительные элементы, которые самостоятельно механически удаляла. В связи с распространением высыпаний обратилась к дерматологу в ГБУЗ ККВД.

При осмотре на коже лба, щек, подбородка визуализировались множественные открытые и закрытые комедоны, единичные папуло-пустулы, эскориации и атрофические рубцы (рис. 2 A,B).

На основании полученных данных был выставлен диагноз: «Папуло-пустулезные акне легкой степени тяжести». Консультирована гинекологом-эндокринологом – патологии не выявлено. Назначен крем Адаклин 1 раз в сут. (на ночь), фотопротектор. С пациенткой проведена беседа о вреде самоповреждений элементов сыпи.

На контрольном визите, через 2 мес., отмечена положительная динамика кожного патологического процесса – сохранялись единичные открытые и закрытые комедоны. Пациентка отмечала сухость кожи на фоне лечения, в связи с чем был дополнительно назначен эмомент 2 раза в день, рекомендовано продолжить использовать крем Адаклин в качестве поддерживающей терапии. При осмотре на 4-м мес. наблюдения отмечен регресс высыпаний, отсутствие побочных реакций терапии (рис. 2C).

● **Рисунок 1.** Пациентка С., папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести. Динамика кожного патологического процесса: до начала (A), на 5-й (B) и 10-й (C) мес. терапии

● **Figure 1.** Patient S., severe papulopustular acne. Changes in the skin pathological process: prior to (A), at the 5th (B) and 10th (C) month of therapy



● **Рисунок 2.** Пациентка К., папуло-пустулезные акне легкой степени тяжести. Динамика кожного патологического процесса: до начала (A, B) и 4-м мес. (C) терапии

● **Figure 2.** Patient K., mild papulopustular acne. Changes in the skin pathological process: prior to (A, B) and at the 4th (C) month of therapy



● **Рисунок 3.** Пациентка Н., папуло-пустулезные акне легкой степени тяжести. Динамика кожного патологического процесса: до начала (А) и на 3-м мес. (В) терапии

● **Figure 3.** Patient N., mild papulopustular acne. Changes in the skin pathological process: prior to (A) and at the 3rd (B) month of therapy



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Больная Н. 25 лет обратилась с жалобами на высыпания на коже лица. Из анамнеза: болеет с 17 лет, когда впервые появилась распространенная сыпь на коже щек. Самостоятельно использовала спиртовые лосьоны, периодически делала поверхностный пилинг. Отмечала временное улучшение. В 20 лет высыпания распространились и появились болезненные элементы, в связи с чем обратилась к дерматологу в поликлинику по месту жительства. Был выставлен диагноз «Тяжелые папуло-пустулезные акне», назначен прием изотретиноина. Лечение препаратом переносила хорошо, длительность терапии составила 10 мес. (курсовая доза – 7200 мг, вес пациентки 60 кг). После завершения курса терапии изотретиноином на протяжении нескольких лет отмечала отсутствие высыпаний.

После переезда в Краснодарский край в течение последних 2 мес. стали периодически появляться высыпания на коже щек, сопровождающиеся поствоспалительной гиперпигментацией, в связи с чем обратилась к дерматологу.

При осмотре на коже лица преимущественно в нижней трети (щеки, подбородок) располагаются единичные закрытые и открытые комедоны, папуло-пустулы, эскориации, атрофические рубцы (рис. 3А).

На основе полученных данных выставлен диагноз: «Папуло-пустулезные акне легкой степени тяжести».

Назначен крем Азикс-Дерм 2 раза в сут. (утром и вечером). При наблюдении на 3-м мес. терапии отмечен регресс высыпаний – определялись единичные комедоны, атрофические рубцы (рис. 3В). Было рекомендовано продолжить применение в качестве поддерживающей терапии крема Азикс-Дерм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество накопленных данных о ключевых звеньях патогенеза акне, пусковые механизмы формирования дерматоза на данный момент находятся на стадии активного изучения. На риск возникновения и тяжесть течения данной патологии оказывают влияние множество разнообразных экспозом-факторов, в связи с чем в терапии заболевания должны учитываться патогенетические механизмы формирования высыпаний и проводиться длительное лечение в поддерживающем режиме. С этой целью могут быть использованы препараты Адаклин и Азикс-Дерм, которые эффективны как в комплексной терапии, так и в профилактике обострений акне, при этом хорошо переносятся пациентами. Возникающие побочные явления обратимы, легко поддаются коррекции увлажняющими средствами и не требуют отмены лечения.



Поступила / Received 17.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2022

Принята в печать / Accepted 17.11.2022

Список литературы / References

1. Layton A.M., Thiboutot D., Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol.* 2021;184(2):219–225. <https://doi.org/10.1111/bjd.19477>.
2. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции поствоспалительных изменений кожи у пациентов с акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(4):92–99. <https://doi.org/10.25208/vdv124>.
Tlish M.M., Shavilova M.E. Modern possibilities of a supporting therapy and correction of post-inflammatory skin changes in patients with acne. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(4):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv124>.
3. Dreno B., Bordet C., Seite S., Taieb C. Acne relapses: impact on quality of life and productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):937–943. <https://doi.org/10.1111/jdv.15419>.
4. Dreno B., Shourick J., Kerob D., Bouloc A., Taieb C. The role of exposome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):1057–1064. <https://doi.org/10.1111/jdv.16119>.
5. Kim H., Moon S.Y., Sohn M.Y., Lee W.J. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol.* 2017;29(1):20–25. <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.1.20>.
6. Tsai T.Y., Chao Y.C., Chou W.T., Huang Y.C. Insulin resistance and insulin-like growth factor-1 level in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Sin.* 2020;38(2):123–124. https://doi.org/10.4103/ds.ds_46_19.
7. Dall'Oglio F., Nasca M.R., Fiorentini F., Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. *Int J Dermatol.* 2021;60(6):672–685. <https://doi.org/10.1111/ijd.15390>.

8. Suh D-H., Oh H., Lee S.J., Kim H.J., Ryu H.J. Relationship between acne and the use of cosmetics: Results of a questionnaire study in 539 Korean individuals. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(7):2172–2178. <https://doi.org/10.1111/jocd.13853>.
9. Dreno B., Dagnelie M.A., Khammari A., Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):18–24. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>.
10. Wardhana M., Vebryanti R., Karmila G.A., Praharsini G.A., Tallo R.S. Association between psychological stress and insulin like growth factor-1 (IGF-1) with acne vulgaris. In *Proceedings of the 23rd Regional Conference of Dermatology (RCD 2018)*. 2018;(1):52–55. <https://doi.org/10.5220/0008150600520055>.
11. Tsuchiya S.M., Makrantonaki E., Ganceviciene R., Dessinioti C., Feldman S.R., Zouboulis C.C. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;(1):15029. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.29>.
12. Borrel V., Thomas P., Catovic C., Racine P.-J., Konto-Ghiorgi Y., Lefeuvre L. et al. Acne and stress: impact of catecholamines on cutibacterium acnes. *Front Med.* 2019;(6):155. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00155>.
13. Roberts W. Air pollution and skin disorders. *Int J Womens Dermatol.* 2020;(7):91–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.11.001>.
14. Li X., Cao Y., An S.J., Xiang Y., Huang H.-X., Xu B. et al. The association between short-term ambient air pollution and acne vulgaris outpatient visits: a hospital-based time-series analysis in Xi'an. *Environ Sci Pollut Res.* 2022;29(10):14624–14633. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16607-2>.
15. Yang J., Yang H., Xu A., He L. A review of advancement on influencing factors of acne: an emphasis on environment characteristics. *Front Public Health.* 2020;(8):450. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00450>.
16. Dreno B., Bettoli V., Araviiskaia E., Viera M.S., Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):812–819. <https://doi.org/10.1111/jdv.14820>.
17. Passeron T., Krutmann J., Andersen M., Katta R., Zouboulis C.C. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4):4–25. <https://doi.org/10.1111/jdv.16614>.
18. Lee W.J., Park K.H., Sohn M.Y., Lee W.C., Lee S.-J., Kim D.W. Ultraviolet B irradiation increases the expression of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *J Dermatol.* 2013;40(12):993–997. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12330>.
19. Spigariolo C.B., Giacalone S., Nazzaro G. Maskne: The epidemic within the pandemic: from diagnosis to therapy. *J Clinic Med.* 2022;11(3):618. <https://doi.org/10.3390/jcm11030618>.
20. Rudd E., Walsh S. Mask related acne ("maskne") and other facial dermatoses. *BMJ.* 2021;373:n1304. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1304>.
21. Leung A.K.C., Barankin B., Lam J.M., Leong K.F., Hon K.L. Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs Context.* 2021;10:2021–8–6. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-6>.
22. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.А. *Акне: клинические рекомендации*. 2017. Режим доступа: https://www.cnikvi.ru/docs/klinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017.
23. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Samtsov A.V., Araviyskaya E.A. *Acne: clinical guidelines*. 2017. (In Russ.) Available at: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017.
24. Rusu A., Tanase C., Pascu G.A., Todoran N. Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. *Pharmaceuticals.* 2020;13(9):217. <https://doi.org/10.3390/ph13090217>.
25. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости терапии двумя лекарственными формами адапалена (0,1% крем и 0,1% гель) с применением косметических средств и без них при акне легкой и средней степени. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):7482. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705174>.
26. Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. The results of the open comparative study of the efficacy and tolerability of therapy with two dosage forms of adapalene (0.1% cream and 0.1% gel) as a monotherapy and in combination with cosmetic products in treatment of mild to moderate acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2018;17(5):7482. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705174>.
27. Searle T., Ali F.R., Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):722–732. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1800579>.

Информация об авторах:

Тлиш Марина Моссовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; tlsh_mm@mail.ru

Шавилова Марина Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; shavilova.m@yandex.ru

Information about the authors:

Marina M. Tlish, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; tlsh_mm@mail.ru

Marina E. Shavilova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; shavilova.m@yandex.ru

Взгляд родителей на вопросы и проблемы управления сахарным диабетом 1-го типа у детей и подростков в повседневной жизни: результаты всероссийского социологического опроса «ВОСХОД»

Е.Н. Саверская, <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, l.saverskaya@mail.ru

Медицинский институт непрерывного образования Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Введение. Надлежащее обучение пациентов и их окружения имеет важное значение в достижении компенсации сахарного диабета 1-го типа (СД1).

Цель. Выявить проблемы в управлении СД1 у детей и подростков в повседневной жизни и оценить потребности в образовательных мероприятиях для детей и родителей.

Материалы и методы. Социологический опрос с участием 508 родителей детей и подростков с СД1 проведен в феврале-апреле 2022 г. в 7 федеральных округах РФ. Электронная анкета содержала 80 вопросов по различным сферам управления заболеванием.

Результаты. Возраст детей от 3 до 18 лет (средний $10,7 \pm 3,64$ года); пол детей: женский – 52,2% (265), мужской – 47,8% (243); стаж СД1 – от 1 мес. до 15 лет (средний $3,9 \pm 3,2$ года). Родители сталкиваются в повседневной жизни с проблемами вариабельности гликемии у детей (19,5%), сложностями коррекции дозирования инсулина (14,4%), организации питания в школах/детских садах (21,0%), льготного обеспечения инсулинами и медицинскими приборами для самоконтроля гликемии (17,1%), возрастными особенностями детского и подросткового возраста (14,9%), психологическими проблемами (24,4%), равнодушием медицинских работников (10,8%), сложностями обследования на гликированный гемоглобин (36,3%), низкой физической активности детей (57,9%), отсутствием знаний и навыков правильного мониторинга гликемии при физических нагрузках (46,6%), недоступностью занятий спортом (22,7%). Знания родители получают в школах диабета (37,6%), от врачей-эндокринологов (42,5%), важным источником информации считают диа-чаты в мессенджерах (70,5%), социальные сети (59,6%), интернет-ресурсы (77,2%). Нуждаются в постоянном пополнении знаний 91,3% родителей, которые считают важным обучение детей и формирование у них ответственного отношения к своему здоровью.

Выводы. Актуальное непрерывное образование пациентов с СД1 и их окружения в вопросах управления заболеванием в повседневной жизни, решение вопросов своевременного и полноценного льготного обеспечения детей и подростков с СД1 медицинскими приборами мониторинга гликемии и препаратами инсулина будут способствовать повышению эффективности терапии, снижению риска развития осложнений и улучшению качества их жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков, гликированный гемоглобин, инсулинотерапия, вариабельность гликемии, школа диабета, обучение

Для цитирования: Саверская Е.Н. Взгляд родителей на вопросы и проблемы управления сахарным диабетом 1-го типа у детей и подростков в повседневной жизни: результаты всероссийского социологического опроса «ВОСХОД». *Медицинский совет.* 2022;16(23):290–298. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-290-298>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Parents' view on issues and problems of managing type 1 diabetes in children and adolescents in everyday life: results of the all-russian sociological survey "VOSHOD"

Elena N. Saverskaya, <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, l.saverskaya@mail.ru

Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Introduction. Proper education of patients and their environment is essential in achieving compensation for type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Aim. Identifying problems in T1DM management in children and adolescents in daily life and assessing the needs for educational activities for children and parents.

Materials and methods. A sociological survey with the participation of 508 parents of children and adolescents with T1DM was conducted in February-April 2022 in 7 federal districts of the Russian Federation. The electronic questionnaire contained 80 questions on various areas of disease management.

Results. Age of children from 3 to 18 years (average 10.7 ± 3.64 g); gender of children female – 52.2% (265), male – 47.8% (243); T1DM experience – from 1 month to 15 years (average 3.9 ± 3.2 years). Parents face problems of glycemic variability in children (19.5%), difficulties in adjusting insulin dosages (14.4%), catering in schools/kindergartens (21.0%), preferential provision of insulins and medical devices for self-control of glycemia (17.1%), age characteristics of childhood and adolescence (14.9%),

psychological problems (24.4%), indifference of medical workers (10.8%), difficulties of examination for glycated hemoglobin (36.3%); low physical activity of children (57.9%), lack of knowledge and skills of proper monitoring of glycemia during physical activity (46.6%), inaccessibility of sports (22.7%). Parents receive knowledge in schools of diabetes (37.6%), from endocrinologists (42.5%), dia chats in instant messengers (70.5%), social networks (59.6%), Internet resources (77.2%) are considered an important source of information. 91.3% of parents need constant replenishment of knowledge, they consider it important to educate children and form a responsible attitude towards their health.

Conclusion. The current continuing education of patients with T1DM and their environment in the management of the disease in everyday life, the solution of issues of timely and full preferential provision of children and adolescents with T1DM medical devices for monitoring glycemia and insulin preparations will contribute to increasing the effectiveness of therapy, reducing the risk of complications and improving their quality of life.

Keywords: type 1 diabetes mellitus in children and adolescents, glycated hemoglobin, insulin therapy, glycemic variability, diabetes school, learning

For citation: Saverskaya E.N. Parents' view on issues and problems of managing type 1 diabetes in children and adolescents in everyday life: results of the all-russian sociological survey "VOSHOD". *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):290–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-290-298>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время СД1 – достаточно распространенное хроническое заболевание детского и подросткового возраста во всех странах мира, в т. ч. и в России [1, 2]. Данные Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) и Диабетического атласа¹ за 2019 г. дают ежегодный прирост заболеваемости СД у детей в мире около 3%, в Европе за последние 20 лет он также составлял 3–4% с неравномерным распределением по разным странам [3]. В России, по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, в 2021 г. общая численность детей и подростков с СД составляла 42 951 чел., по актуальным онлайн-данным на ноябрь 2022 г.² – 48 371, с числом новых случаев в текущем году – 5 715 [4].

Важнейшими целями терапии СД1 у детей и подростков является оптимальный метаболический контроль, достижение которого позволяет обеспечить пациентам хорошее самочувствие, социальную активность, высокое качество жизни и профилактику осложнений [5–7]. Использование современных аналогов инсулина, средств непрерывного мониторинга глюкозы (СНМГ) и инсулиновых помп существенно расширило возможности достижения компенсации СД1 [8–11]. Однако управление диабетом в повседневной жизни сопряжено с определенными сложностями как со стороны самих пациентов, так и их окружения, осуществляющего уход за больным ребенком. Недостаточность знаний по обращению с медицинскими приборами, разный уровень восприятия информации, возрастные аспекты поведения и мотивации детей и подростков зачастую нивелируют рекомендации врача-эндокринолога и усугубляют течение заболевания [12–14].

Существенную роль в решении этих проблем играют школы диабета, организованные во всех регионах нашей страны при каждом стационаре ЛПУ эндокринологической службы. Эффективное обучение в таких школах позволяет сформировать практические навыки управления заболеванием (мониторинг гликемии, расчет доз инсулина и технику его введения, соблюдение диеты

и подсчет углеводов), а также оказать необходимую психологическую поддержку пациента и его близкого окружения, что особенно важно в первый год после постановки диагноза [15, 16]. Вместе с тем известно, что пациентам и их окружению недостаточно знаний, полученных в рамках школ и от врача-эндокринолога, а интернет и родительские диалоговые чаты не всегда могут предоставить объективную информацию [17].

В ряде российских исследований последних лет изучалось качество оказания медицинской помощи детям с СД1 с оценкой материальных и интеллектуальных ресурсов (оснащение, обеспечение средствами самоконтроля и медикаментами, профессиональные компетенции врачей, кадровый потенциал, обращаемость в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ), достижение целевых клинических индикаторов, приверженность пациентов к выполнению рекомендаций, обучение в школах диабета) [9, 17–19].

В зарубежных исследованиях уделялось внимание опыту родителей по уходу за ребенком с СД1 в различных контекстах и ситуациях непосредственно после постановки диагноза, при использовании полученных от медицинских работников знаний по управлению заболеванием. Родители в нескольких исследованиях сочли свое начальное обучение недостаточной подготовкой к ежедневным задачам, связанным с уходом за ребенком с диабетом [20–23]. Был выявлен потенциальный конфликт между личным опытом родителей и общими рекомендациями и целями специалистов в области диабета [24]. По мнению родителей, у медицинских работников были нереалистичные ожидания в отношении достижений контроля гликемии, а личное понимание индивидуальных потребностей своих детей и их влияние на повседневную жизнь вовсе выходило за рамки внимания медицинских работников [25]. Многие родители столкнулись с противоречивыми сообщениями от разных медицинских специалистов во время обучения управлению диабетом после постановки диагноза ребенку. Также было отмечено, что беспокойство родителей во время консультаций по диабету может повлиять на их способность концентрироваться и усваивать предоставленную информацию [25]. Эти проблемы, безусловно, заслуживают внимания, т. к. они могут увеличивать

¹ IDF Diabetes atlas. 9th ed. 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en>.

² Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/>.

психологическую и эмоциональную нагрузку на членов семьи, осуществляющих уход за детьми с СД1. Большинство родителей желают индивидуального подхода к своему обучению, более четкого и чувствительного общения со специалистами по диабету [26].

Поскольку надлежащее обучение пациентов и их окружения имеет важное значение в достижении компенсации СД1, изучение мнения родителей по вопросам и проблемам управления заболеванием у детей и подростков в повседневной жизни является весьма актуальным.

В феврале-апреле 2022 г. был проведен «Всероссийский социологический опрос об управлении СД 1-го типа у детей в повседневной жизни и оценка потребностей в образовательных мероприятиях для детей и родителей (ВОСХОД)».

Цель – выявить проблемы в управлении СД1 у детей и подростков в повседневной жизни и оценить потребность в образовательных мероприятиях для детей и родителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Социологический опрос проводился методом анкетирования при помощи специально созданной электронной анкеты-опросника для родителей детей с СД1. Электронная ссылка на анкету³ и приглашение к участию в опросе рассылалась в родительские диалоговые чаты в мессенджерах и в открытые диалоговые сообщества социальной сети ВКонтакте. Доступ к анкете был открыт с 10 февраля по 10 апреля 2022 г.

Анкета содержала 80 вопросов, разбитых на блоки: общие данные (регион проживания, пол и возраст ребенка), сведения о СД1 (стаж диабета, кратность посещения врача-эндокринолога в течение года, госпитализации, наличие осложнений СД, проблемы в управлении диабетом у ребенка на момент заполнения анкеты), инсулинотерапия (использование шприц-ручек, инсулиновых помп, факт перевода с одного препарата инсулина на другой и причины, корректировка дозировок инсулина, умение ребенком самостоятельно производить подсчет хлебных единиц (ХЕ) в продуктах питания и корректировать дозы инсулина, выписка рецептов на инсулин специалистами), самоконтроль гликемии (использование глюкометров, систем непрерывного мониторинга гликемии (СНМГ), ведение дневников самоконтроля), гликированный гемоглобин (ГГ) (выдача направлений на обследование, кратность обследования в течение года, знания о ГГ и целевых показателях для своего ребенка, беседы с врачом о важности обследования на ГГ), знания о вариативности гликемии (ВГ), физическая активность (ФА) и занятия спортом (количество часов ФА в неделю, доступные виды спорта, знание подходов к контролю гликемии при физических нагрузках (ФН)), образование в сфере управления диабетом у ребенка (источники получения знаний, обучение в школах диабета, диалоговые сообщества родителей в чатах и социальных сетях, предпочтения по формату обучения для детей и родителей).

Из полученных анкет была сформирована электронная база данных, статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета MS EXCEL 2021. При нормальном распределении

количественного признака данные представлены в виде среднего значения и его стандартной ошибки – $M \pm SEM$. Качественные данные – в виде абсолютных значений (n) и частот (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В опросе приняли участие 508 респондентов-родителей из семи федеральных округов России: Центральный – 24,6% (64 чел.), Москва и Московская область – 12,6% (70 чел.), Северо-Западный – 29,1% (148 чел.), Приволжский – 16,7% (85 чел.), Уральский – 20,5% (104 чел.), Сибирский – 5,1% (26 чел.), Южный – 1,4% (7 чел.), Дальневосточный – 0,8% (4 чел.).

Родители в анкетах указали возраст детей от 3 до 18 лет (средний $10,7 \pm 3,64$ года); пол детей: женский – 52,2% (265), мужской – 47,8% (243); стаж СД1 – от 1 мес. до 15 лет (средний $3,9 \pm 3,2$ года).

Врача-эндокринолога в поликлинике по месту жительства посещают 92,7% (471) респондентов, 7,3% (37) указали, что в течение последнего года в их ЛПУ не было врача-эндокринолога и за выпиской рецептов они обращались к участковому педиатру, а также посещали 2–3 раза в год эндокринолога в платном центре. Ежемесячно посещают врача-эндокринолога 23,4% (119) родителей, 6 раз в течение года – 27,2% (138), 1 раз в квартал – 23,6% (120), 1–2 раза в год – 16,9% (86); 1,6% (8) родителей указали в анкетах, что посещают врача 2 раза в месяц.

За период 2020–2022 гг. на госпитализации находилось 60,8% (309) детей, среди причин родители называли плановую госпитализацию в связи с манифестацией заболевания, установку или замену инсулиновой помпы, коррекцию инсулинотерапии с заменой препаратов инсулина и подбором дозировок, декомпенсацию, кетоацидоз, гипо- и гипергликемии.

На наличие осложнений СД1 у детей указали 22,4% (114) респондентов, среди которых наиболее часто встречались полинейропатия – 47,4% (54), проблемы со зрением – 35,1% (40) (ретинопатия, миопия, ангиопатия сетчатки, диабетическая катаракта), нефропатия – 12,3% (14), кардиомиопатия – 11,4% (13), липодистрофии – 8,8% (10). Среди сопутствующих заболеваний у детей родители отметили проблемы со щитовидной железой, гастриты, гепатоз, головные боли и астению.

ПРОБЛЕМЫ РОДИТЕЛЕЙ В УПРАВЛЕНИИ ДИАБЕТОМ У ДЕТЕЙ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ

При заполнении анкет родители обозначили проблемы, с которыми они сталкиваются в повседневной жизни при управлении диабетом у детей и которые их особенно волнуют:

Вариативность гликемии. 19,5% (99) родителей обеспокоены резкими перепадами показателей гликемии в течение суток, которые они связывают с изменением погодных условий, стрессами, гормональными перестройками; ночными гипергликемиями; феноменом «утренней зари», а также тем, что ребенок не чувствует гипо- или гипергликемию.

³ <https://forms.gle/W3uBfGyiu8khLh5g6>.

Сложности коррекции дозировок инсулина. 14,4% (73) родителей сталкиваются с проблемами подбора доз инсулина при резких изменениях показателей от гиподогипергликемий в результате стрессов и эмоциональных нагрузок у детей, особенно школьного возраста, при острых вирусных заболеваниях, в связи с гормональными всплесками пубертатного периода, при переходе с одного препарата инсулина на другой, при расчете доз инсулина на определенные продукты питания и физические нагрузки.

Проблемы питания. 21,0% (106) родителей крайне обеспокоены несоблюдением ребенком диеты, расстройствами пищевого поведения, сложностями организации рационального питания дома и особенно в школах, детских садах. Родители сообщили о затруднениях как со своей стороны, так и у детей при подсчете ХЕ в продуктах, особенно в составе сложных блюд и при питании ребенка в школьных столовых.

Проблемы льготного обеспечения инсулинами и медицинскими приборами для самоконтроля гликемии. 17,1% (87) родителей отметили, что сталкиваются с проблемами бесплатного обеспечения детей СНМГ, тест-полосками, инсулиновыми помпами и другими расходными материалами, инсулинами, которые, по их мнению, им подходят, но не выписываются по льготным рецептам. Существенную часть месячного семейного бюджета они вынуждены тратить на самостоятельное приобретение приборов СНМГ, некоторые сами покупают инсулин, помпы и другие диа-гаджеты. 5,3% (27) родителей указали в анкетах среди проблем льготной доступности лекарств и медицинских приборов для детей-инвалидов бюрократию, «ходьбу по кругу между инстанциями», отсутствие наличия и долгие периоды ожидания выписанных лекарств в аптеках. Перевода на биосимиляры инсулина опасаются лишь 1,4% (7) респондентов из числа всех опрошенных, что они связывают с недостатком знаний о биосимилярах в целом и отсутствием собственного опыта применения.

Психологические проблемы. 24,4% (124) родителей указали в анкетах среди трудностей психологического плана непринятие ребенком заболевания – 25,8% (32); безразличие к высоким сахарам, упрямство, лень, протест против проведения самоконтроля и выполнения инъекций инсулина, связанные с особенностями пубертатного периода, – 60,5% (75); стрессы, страх, эмоциональное выгорание, периодическую усталость жить с постоянным мониторингом и ограничениями – 23,4% (29), негативное отношение учителей и одноклассников – 9,7% (12).

Особенности детского возраста. 14,9% (76) родителей детей младшего и среднего школьного возраста отметили, что дети в школе и, оставаясь дома одни, не измеряют сахара, не умеют правильно считать ХЕ, забывают или намеренно не делают инъекции инсулина, порой обманывают родителей, говоря, что «не ели лишнего и делали инсулин», в то время как по истории приборов мониторинга родители наблюдают гипергликемию.

Проблемы со стороны медицинских работников. 10,8% (55) родителей сочли врачей-эндокринологов некомпетентными, столкнулись с равнодушием врачей и «плохим отношением к детям-инвалидам», отметили, что «участковые эндокринологи не участвуют в подборе доз инсулина, приходится корректировать самим методом проб и ошибок», указали в анкетах на трудности с выпиской рецептов и направлений на обследования.

Только 9,1% (46) родителей отметили, что особых проблем в управлении диабетом на момент заполнения анкеты не испытывают, т. к. «научились с ним жить и справляться с трудностями».

Недостаток знаний в области управления диабетом. 15,2% (77) родителей считают, что у них недостаточно знаний, а 91,3% (464) опрошенных респондентов сочли необходимым постоянное пополнение знаний у себя и детей для лучшего управления заболеванием и достижения компенсации.

Только 9,1% (46) родителей отметили, что особых проблем в управлении диабетом на момент заполнения анкеты не испытывают, т. к. «научились с ним жить и справляться с трудностями».

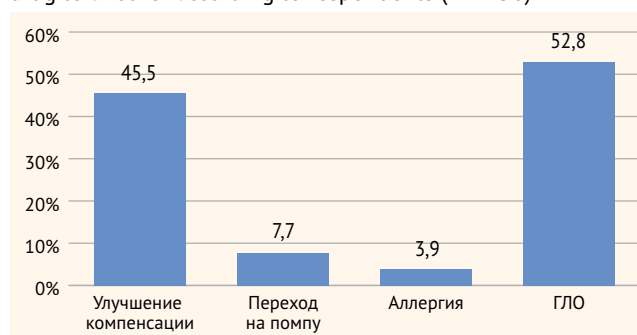
ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Для инсулинотерапии 55,3% (281) детей используют шприц-ручки, 44,7% (277) – инсулиновые помпы. В большинстве случаев рецепты на препараты инсулина выписывает детский эндокринолог по месту жительства – 67,1% (341) или участковый педиатр – 38,2% (194), реже – медсестры, фельдшеры, взрослые эндокринологи, врачи других специальностей, кого уполномочит главный врач ЛПУ, – 6,7% (33), в очень редких случаях – заведующие отделением, начмеды – 2,0% (10).

В течение 2020–2022 гг. 45,9% (256) детей опрошенных респондентов были переведены с одного препарата инсулина на другой как в пределах одного международного непатентованного наименования (МНН) разных производителей, так и с разным действующим веществом.

Среди причин перевода с одного препарата инсулина на другой родители отметили: с целью улучшения компенсации, уменьшения количества инъекций и доз – 45,5% (106); при переходе со шприц-ручки на инсулиновую помпу, при замене инсулиновой помпы, при переходе с помпы на шприц-ручку – 7,7% (18); наличие аллергических реакций – 3,9% (9); в связи с ротацией препаратов, в т. ч. в рамках одного МНН в закупках в системе льготного государственного лекарственного обеспечения (ГЛО) – 52,8% (123) (рис. 1).

- **Рисунок 1.** Причины перевода пациентов с одного препарата инсулина на другой, по мнению респондентов (n = 256)
- **Figure 1.** Reasons for switching patients from one insulin drug to another according to respondents (n = 256)



Перевод с одних препаратов инсулина на другие вызывает у родителей противоречивое отношение как при смене по МНН, так и при замене внутри МНН. Чаше негативную реакцию вызывает выдача по льготному рецепту препарата того же МНН, но другого производителя. Вместе с тем при наличии в прошлом опыта использования этих препаратов, родители в большинстве случаев не предъявляли нареканий ни в отношении качества, ни в отношении эффективности.

По мнению респондентов, корректировка доз препаратов инсулина требуется в связи с изменениями роста и веса ребенка – 58,9% (299), диеты – 34,4% (175), режима активности и питания во время отпусков и праздничных дней – 30,3% (154), эмоциональными нагрузками в школе и быту – 56,5% (287), физическими нагрузками – 51,6% (262), менструальным циклом у девушек и гормональными перестройками пубертатного периода – 15,2% (77), при смене инсулина – 19,5% (99), при ОРВИ – 4,1% (21), при неблагоприятных метеорологических условиях – 3,1% (16).

Около трети опрошенных родителей (28%; 142) были уверены, что их ребенок может самостоятельно (без участия взрослых) и правильно корректировать дозы инсулина в связи с изменением питания и физическими нагрузками. Однако большинство (72%; 366) считало, что в силу возраста, недопонимания сути и подходов к коррекции, сложности расчетов, отсутствия надлежащего опыта, знаний и заинтересованности, невнимательности, забывчивости дети и подростки не могут самостоятельно и правильно корректировать дозы инсулина.

Практически половина (44,9%; 228) респондентов указали на то, что их дети самостоятельно (без участия взрослых) и правильно умеют считать ХЕ в продуктах питания и блюдах. Вместе с тем 55,1% (280) родителей ответили в анкетах, что в силу возраста или малого стажа заболевания ребенок испытывает затруднения при подсчете ХЕ, например, «он может считать углеводы, но не понимает, как перевести в ХЕ», «пока в процессе обучения», «не может придерживаться постоянной диеты, поэтому трудно считать в новых продуктах, и особенно в многокомпонентных блюдах».

САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ

Для самоконтроля гликемии большинство (72,6%; 369) респондентов используют совместно приборы СММГ и глюкометр; только глюкометром пользуются 22,8% (116), только СММГ – 4,5% (23). Количество измерений показателей гликемии глюкометром в течение суток составляет от 1 до 25, в среднем $6,47 \pm 3,79$ раз.

Родители в целом отметили, что чаще обычного приходится проводить измерения в случаях, когда нет прибора СММГ, во время перемены погоды, простудного заболевания у ребенка, плохого самочувствия, если СММГ работает некорректно. Респонденты, которые пользуются только глюкометром, указали в анкетах, что проводят измерения в среднем 8–15 раз в сутки, иногда до 20–25; те, кто пользуется СММГ, минимум 1–3 раза в день делают измерения

глюкометром для уточнения показателей, например, на момент приема пищи или физические нагрузки.

Регулярно ведут дневники самоконтроля совместно с детьми 55,5% (281) опрошенных родителей, остальные – по мере необходимости. Большинство респондентов отметили, что предпочитают вести бумажные дневники – 62,8% (319), электронными пользуются 22,6% (115), той и другой версиями дневников – 14,6% (74).

Наиболее частыми причинами периодического ведения дневников родители называли «первые месяцы после выписки из больницы», «за 3 мес. до госпитализации», «для врача, в случае изменения дозировок инсулина», «когда сахара выходят из целевого диапазона и необходимо установить причину, скорректировать дозировки инсулина», «когда остается с бабушкой и дедушкой».

Среди причин нерегулярного ведения дневников или отказов от ведения фигурировали ответы – «раньше его вели, чтобы научиться считать ХЕ, потом вели, когда уменьшилась чувствительность к инсулину, потом перестали», «стараясь вести дневник регулярно, приучаю дочь саму следить и учиться, но иногда забываем обе», «не ведем, т. к. есть система мониторинга», «ребенок ленится, отказывается вести дневник», «все, что мой ребенок кушает, это стандартный набор продуктов, реакция организма известна, смысла вести дневник нет».

ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ

Большая часть респондентов сдают анализ крови на гликированный гемоглобин 1 раз в 3 мес. – 67,5% (343), только 14,4% (73) обследуются 1 раз в 6 мес., 18,1% (92) – 1 раз в год (рис. 2).

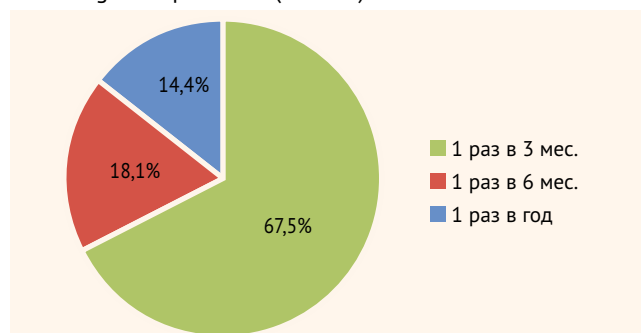
Каждый третий родитель (36,3%; 184) указал причины нерегулярного обследования, среди которых:

■ сложности получения направлений на обследование от врачей – «никто не направляет нас, пока сама не схожу», «тяжело получить направление, ответ эндокринолога: лаборатория очень перегружена и анализ будет неточный», «направляют на анализ раз в год перед госпитализацией»;

■ врачи и родители не видят необходимости обследования на ГГ – «врач не назначал, т. к. по мониторингу все ясно»;

● **Рисунок 2.** Кратность обследования на гликированный гемоглобин, по данным респондентов (n = 508)

● **Figure 2.** Frequency of glycated hemoglobin screening according to respondents (n = 508)



«считаю неинформативным этот анализ», «не вижу смысла, т. к. если сахара прыгают с высокого до низкого – средний показатель ГГ будет в норме, больше ориентируюсь на график СНМГ», «педиатр проверяет глюкометр и дневник, этого достаточно»;

■ *проблемы со стороны лаборатории* – «нет реактивов», «в нашем городе такой анализ по ОМС не делают», «в нашем городе не берут данный анализ у детей»;

■ *платное обследование и связанные с этим финансовые трудности семьи* – «проживаем в деревне и у нас не всегда есть возможность провести исследование за деньги», «слишком много расходов на инсулин, сенсоры и полоски к глюкометру, не до этого анализа», «в обычной поликлинике такой анализ не делают, приходится обращаться в частные лаборатории»;

■ *сложности со стороны самих пациентов* – «удаленность от города, тяжело везти ребенка натошак», «не сдаем по болезни или в связи с отъездом в отпуск», «занятость ребенка в школе», «я постоянно на работе, не успеваю сама, а ребенок боится сдавать кровь из вены».

В анкетах родители указали, что направление на исследование ГГ в большинстве случаев выписывают врач-эндокринологи – 69,3% (352) и педиатры – 25,0% (127), только 3,0% (15) получают направления от медсестры/фельдшера, 2,7% (14) обращаются в лаборатории самостоятельно.

Абсолютное большинство родителей (92,7%; 471) написали в анкетах, что ГГ – «биохимический показатель сахара крови за последние три месяца», «основной показатель компенсации», только 7,3% (37) неверно его трактуют («средний гемоглобин за три месяца», «общее состояние крови», «средний уровень инсулина за три месяца») или не знают, что он означает. О том, какие значения ГГ считаются нормой, 5,7% (29) родителей ответили, что не знают или не помнят, остальные называли разные цифры с нижним порогом 3,5% и верхним 8%, наиболее часто – до 7%. При этом 85,8% респондентов указали в анкетах, что знают целевые показатели ГГ для своего ребенка.

Каждый второй родитель (42,1%; 214) обеспокоен тем, что врач-эндокринолог не проводил беседы о целесообразности обследования на ГГ. В анкетах они пояснили: «врач ничего не говорила об этом, но я слышала, что для диабета это важный показатель», «врачи ничего не пояснили ни мне, ни ребенку, все изучаем самостоятельно».

Около половины опрошенных родителей знакомы с термином «вариабельность гликемии» (45,5%; 231), знают о том, что оценка ВГ помогает выявить эпизоды гипо- или гипергликемии – 40,4% (205), а также о связи ВГ с осложнениями СД со стороны сердца, сосудов, глаз, почек – 52,4% (266). В анкетах они давали ответы: «это разброс в течение определенного периода времени от самого низкого до самого высокого сахара», «волны на графике изменения сахара в крови по непрерывному мониторингу», «это большая проблема в возникновении осложнений микроциркуляции органов и тканей, скачки от гипер- до гипогликемии, чем они больше и чаще, тем быстрее осложнения наступают».

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЗАНЯТИЯ СПОРТОМ

По мнению родителей, у большинства детей (57,9%; 294) физическая активность (ФА) очень низкая: практически сидячий образ жизни ведут 16,7% (49), тратят на уроки физкультуры и прогулки всего 1–2 ч/нед – 34,7% (102), около 3–4 ч/нед – 48,6% (143). Активный образ жизни ведут 42,1% (214) детей, из них 46,3% (99) посвящают ФН и прогулкам 5–6 ч/нед; 26,6% (57) тратят 7–8 ч/нед; 23,4% (50) активны 9–10 ч/нед; 3,7% (8) – 14–16 ч/нед (рис. 3).

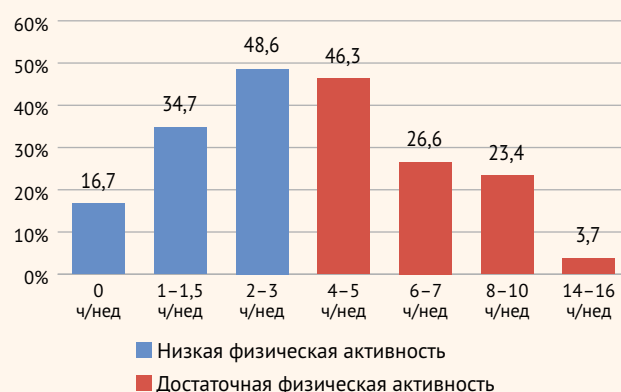
Родители отметили, что занимаются различными видами спорта 46,9% (238) детей и подростков, из них 13,3% (32 чел.) посещают одновременно 2–3 секции; больше половины (53,1%, 270 чел.) не посещают никаких дополнительных занятий спортом, кроме уроков физкультуры в школе или дошкольных учреждениях.

Обращает на себя внимание факт, что каждая пятая семья из опрошенных столкнулась как с проблемой изначального отказа приема ребенка в спортивную секцию в связи с наличием у него диагноза СД1 (22,7%; 115), так и с проблемой вынужденного прекращения занятий спортом после того, как ребенок заболел диабетом (20,1%; 102). Среди основных причин отказа приема детей в спортивные секции родители отметили как мотивы со стороны медицинских работников (36,5%; 42), так и тренерско-преподавательского состава (51,3%; 59), каждый третий респондент обозначил общую проблему в сфере зоны ответственности (34,8%; 40) – «никто не берет на себя ответственность», «спорт в России для диабетиков закрыт».

Большая часть родителей (90,6%; 460) были уверены в том, что они сами и их дети знают, как необходимо контролировать показатели гликемии при ФН. Однако детальный анализ ответов показал, что родители не имеют необходимых знаний и навыков правильного мониторинга показателей гликемии: только 12,1% (56) измеряют показатели трижды – до начала тренировки, во время и по завершении, с неопределенным временным интервалом (через 20, 30, 40, 60 мин); двукратно – до и после тренировки измеряют сахара 9,1% (42), до и во время тренировки – 6,5% (30); однократно перед ФН (с коррек-

● **Рисунок 3.** Уровень физической активности детей, по мнению родителей (n = 508)

● **Figure 3.** Children's level of physical activity according to parents (n = 508)



цией в виде снижения доз инсулина, отключения помпы, приема углеводов) – 18,9% (87).

Ориентируются на показатели СНМГ во время занятий спортом 24,7% (98) опрошенных, глюкометрами пользуются только 5,0% (20) детей и подростков. Абсолютное большинство родителей (89,8%; 456) были уверены в том, что знают, с какими показателями гликемии можно заниматься ФН, однако только 22,0% (112) указали интервалы 5–15 ммоль/л. Среди опрошенных 78,5% (399) считают, что они сами и их ребенок знают, как необходимо корректировать дозы инсулина на ФН; абсолютное большинство (96,9%; 492) отметили, что они сами и их дети знают, как необходимо купировать гипогликемию, если она развилась во время ФН.

ОБРАЗОВАНИЕ В СФЕРЕ УПРАВЛЕНИЯ ДИАБЕТОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Основные знания по управлению диабетом у детей родители получают в школах диабета – 37,6% (191) и от своего врача-эндокринолога – 42,5% (216), однако в качестве источника информации достаточно большую роль играют родительские диачаты в мессенджерах – 70,5% (358), социальные сети (блоги врачей-эндокринологов и пациентов с диабетом) – 59,6% (304), различные интернет-ресурсы, в которых родители читают статьи и новости, – 77,2% (392), сообщества пациентов, в которых состоят родители, – 47,4% (241), специализированная литература по СД – 10,4% (53) (рис. 4).

В анкетах родители указали, что обучение в школах диабета при ЛПУ они проходили, как правило, в периоды первичной госпитализации, однако эти знания не всегда полноценно усваивались в силу стресса при манифестации заболевания. При этом родители отметили, что именно информация, полученная в школах диабета, была для них и детей самой ценной, они также выразили желание в большем количестве лекций в школах диабета для пациентов с наличием стажа заболевания.

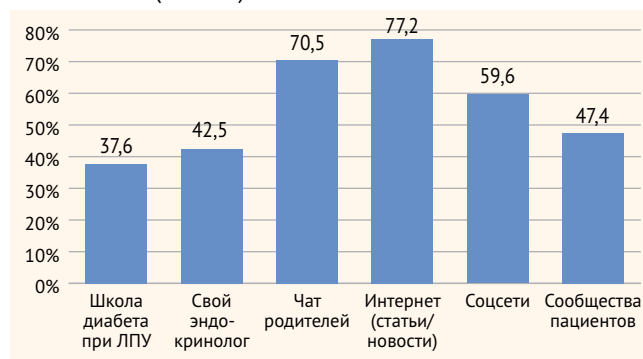
Среди сообществ в социальных сетях и мессенджерах наиболее ценными с точки зрения получения полезной информации о диабете родители называли Diaclub.ru, Дневник диабетика, Сахарный диабет (ВК), Diabet connect, ДиаНика, ДиаЛига, Наши сладкие, Правило-5, РДО «Надежда», АНО «Диамалы», МГАРДИ, Лучи надежды, Сахармонитор, а также некоторые региональные сообщества – ДИА-Петрозаводск, Диалог Челябинск, Диабет Липецк, Ярославские диамалы, Диабет-Сургут, Сладкие дети Кострома, ДИАЩит Брянск, Крымское диабетическое сообщество, Пермское диабетическое сообщество, Фракция диамалы Башкирии.

Родители отмечали, что особенную поддержку они получают в родительских чатах мессенджеров Телеграм, Вэскап и Вайбер, поскольку именно там «помощь 24 ч от старожилов диамал, медицинская и юридическая информация», «много ссылок на статьи и документацию, круглосуточный обмен опытом и психологическая поддержка 24/7».

Вместе с тем многие родители подчеркивали важность получения информации именно от медицинских работников: «стараюсь никого не слушать, кроме своих

● **Рисунок 4.** Источники получения знаний родителями о СД у детей (n = 508)

● **Figure 4.** Sources of parental knowledge about children with diabetes (n = 508)



врачей», «полностью никаким сообществам не доверяю, принимаю к сведению, анализирую, но обязательно советуюсь с врачом», «я бы хотела получать профессиональные консультации от врачей», «для меня важны школа диабета, блоги диабетиков, но основные знания получаем из стационаров и от врачей».

Несмотря на изобилие источников информации, абсолютное большинство респондентов (91,3%; 464) видят необходимость повышения знаний о СД и повседневной жизни с ним как у родителей, так и членов семьи. 93,5% (475) указали на важность повышения знаний у самих детей и подростков, 87,4% (444) родителей считают целесообразным проведение обучающих мероприятий для детей отдельно от родителей.

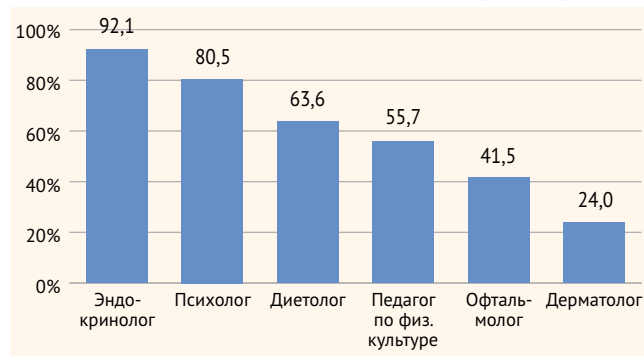
Большинство родителей разделяют точку зрения в отношении важности непрерывного образования пациентов и их окружения в вопросах управления СД – «по мере взросления ребенка меняется практически вся жизнь каждый год, поэтому нужно постоянно учиться», «наука не стоит на месте, нужно идти в ногу с ней, чтобы было лучше моему ребенку», «повышение знаний о СД1 всегда будет актуально для меня и моего ребенка, чтобы правильно жить и держать сахара в норме».

Родители считают важным получение знаний о СД самими детьми – «это научит лучше разбираться в заболевании и следить за своим здоровьем уже с малых лет», «с детства хочется привить ответственность и понимание своего заболевания, это поможет избежать осложнений и жить полноценно», «ребенку обязательно нужно учиться самому, не всегда родитель может быть рядом».

В плане обучения у родителей наиболее востребованы лекции врачей-эндокринологов (91,2%; 468) и психологов (80,5%; 409), более половины опрошенных имеют потребность в лекциях диетолога (63,6%; 323) и педагога по физической культуре/специалиста в области спорта (55,7%; 283), а также офтальмолога (41,5%; 211), дерматолога (24,0%; 122), ряда других узких специалистов (гастроэнтеролог, невролог, кардиолог, нефролог) (рис. 5).

По формату получения знаний родители наибольшие предпочтения отдали образовательным циклам из нескольких занятий – 50,4% (256), отдельным лекциям по актуальным темам – 42,5% (216), круглым столам

● **Рисунок 5.** Лекции специалистов, наиболее востребованные в плане обучения для родителей и детей с СД1 (n = 508)
 ● **Figure 5.** Lectures by specialists most in demand in terms of education for parents and children with DM1 (n = 508)



с обсуждением практических вопросов – 35,0% (178). Наиболее удобным способом обучения респонденты сочли очно-заочный – 43,9% (223), только очный формат предпочитают 42,5% (216), онлайн – 21,5% (109), 7,1% (36) родителей считают, что для детей наиболее подходит обучение в формате различных игр и квестов.

Наиболее оптимальная и достаточная частота образовательных мероприятий, по мнению 31,3% (159) родителей, – 1 раз/мес, практически одинаковое количество респондентов высказалось за обучение 1 раз/3 мес. (22,8%; 116), 1 раз/6 мес. (24,0%; 122) и 1 раз/год (21,9%; 111).

Среди наиболее важных тем, по которым необходимы дополнительные знания, родители отметили: современные медицинские технологии контроля диабета, диетическое питание для детей, особенности компенсации при физических нагрузках, обзор видов инсулина и их особенности, вариабельность гликемии, защита прав детей-инвалидов и права родителей детей-инвалидов, нормы и стандарты медицинского обеспечения детей с СД1.

ВЫВОДЫ

Проведенный социологический опрос обозначил существующие проблемы в управлении СД1 у детей и подростков в повседневной жизни, среди которых наиболее значимы: вариабельность гликемии в течение суток и недостижение компенсации; сложности коррекции дозировок инсулина в различных бытовых ситуациях; психологические особенности подросткового периода, которые усложняют сам процесс лечения и достижение компенса-

ции диабета; проблемы льготного обеспечения инсулинами и медицинскими приборами для самоконтроля гликемии, доступности регулярного и бесплатного обследования на ГГ, недостаточность актуализации со стороны врачей ценности данного показателя как одного из важных критериев оценки эффективности проводимой терапии.

Родители считают медицинских работников недостаточно чуткими и внимательными к их проблемам, испытывают сложности при отсутствии детских эндокринологов по месту непосредственного проживания и при необходимости наблюдаться у педиатров или в удаленных районных центрах, платных клиниках; сталкиваются с бюрократией и трудностями получения рецептов и направлений на различные виды обследований.

Родители обеспокоены проблемами питания детей в целом и в школах/детских садах в частности, сложностями правильного подсчета ХЕ, особенно в многокомпонентных блюдах; недостаточностью физической активности и недоступностью спорта для детей. Вместе с тем анкетирование выявило недостаточность знаний у родителей по вопросам мониторинга гликемии во время ФН и диапазона показателей гликемии, при котором тренировки не противопоказаны.

Несмотря на изобилие информации о СД1 в интернете, социальных сетях и диа-сообществах, подавляющее большинство родителей предпочитают получать актуальные знания от врачей-эндокринологов и в школах диабета при ЛПУ, считая их самыми достоверными источниками. Родители считают крайне важным обучение детей навыкам самоконтроля гликемии, подходам к самостоятельной коррекции инсулинотерапии в различных жизненных ситуациях и формирование у них ответственного отношения к своему здоровью.

Таким образом, актуальное непрерывное образование пациентов с СД1 и их окружения в вопросах управления заболеванием в повседневной жизни, а также решение вопросов своевременного и полноценного льготного обеспечения детей и подростков с СД1 необходимыми медицинскими приборами мониторинга гликемии и препаратами инсулина будут способствовать повышению эффективности терапии, достижению компенсации заболевания, снижению риска развития осложнений и улучшению качества их жизни.

Поступила / Received 22.11.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 03.12.2022
 Принята в печать / Accepted 05.12.2022

Список литературы / References

1. Craig M., Hattersley A., Donaghue K.C. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(Suppl. 12):3–12. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x>.
2. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Кураева Т.Л., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1-го типа у детей. *Сахарный диабет*. 2020;15(4):4–40. <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
 Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkina O.B., Laptev D.N., Kuraeva T.L., Mayorov A.Y., et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. 2020;15(4):4–40. *Diabetes Mellitus*. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
3. Patterson C.C., Gyürüs E., Rosenbauer J., Cinek O., Neu A., Schober E. et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142–2147. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2571-8>.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;15(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
 Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus in 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;15(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
5. Андрианова Е.А., Александрова И.И., Ширяева Т.Ю., Сунцов Ю.И. Оценка степени метаболической компенсации и распространенности диабетических осложнений в российской популяции детей и подростков (итоги проекта «Скрининг осложнений сахарного диабета и оценка лечебной

- помощи больным»). *Сахарный диабет*. 2009;(3):37–42. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5450>.
- Andrianova E.A., Aleksandrova I.I., Shiryayeva T.Yu., Suntsov Y.I. Evaluation of the degree of metabolic compensation and prevalence of diabetic complications in a Russian population of children and adolescents (results of the "Screening for diabetic complications and assessment of medical aid to diabetic patients" Project). *Diabetes Mellitus*. 2009;(3):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5450>.
6. Худорожкова О.М., Смирнова Е.Н. Оценка степени компенсации сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в Пермском крае. *Пермский медицинский журнал*. 2019;(6):57–63. Режим доступа: <https://permjournal.ru/PMJ/article/view/19247/15524>.
- Khudorozhkova O.M., Smirnova E.N. Assessment of type 1 diabetes mellitus compensation degree in children and adolescents of Perm krai. *Perm Medical Journal*. 2019;(6):57–63. (In Russ.) Available at: <https://permjournal.ru/PMJ/article/view/19247/15524>.
7. Cameron F.J., Garvey K., Hood K.K., Acerini C.L., Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:250–261. <https://doi.org/10.1111/pedi.12702>.
8. Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2018;(2):85–92. <https://doi.org/10.14341/probl8756>.
- Laptev D.N., Pereverzeva S.V., Emelyanov A.O., Peterkova V.A. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Problemy Endokrinologii*. 2018;(2):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl8756>.
9. Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Поляков В.К., Дронова Е.Г. Основные проблемы метаболического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(3):99–103. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_3/osnovnye-problemy-metabolicheskogo-kontrolya-u-detey-s-sakharnym-diabetom-1-go-tipa.
- Filina N.Yu., Bolotova N.V., Polyakov V.K., Dronova E.G. Key problems of metabolic control in children with type 1 diabetes. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(3):99–103. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_3/osnovnye-problemy-metabolicheskogo-kontrolya-u-detey-s-sakharnym-diabetom-1-go-tipa.
10. Лаптев Д.Н. Преимущество помповой инсулинотерапии и систем мониторинга гликемии в реальном времени в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2014;(2):24–30. <https://doi.org/10.14341/probl201460224-30>.
- Laptev D.N. The advantages of insulin pump therapy and real time glucose monitoring systems as the tools for reducing the frequency of hypoglycemic episodes in the children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii*. 2014;(2):24–30 (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460224-30>.
11. Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Петеркова В.А. Проспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2010;(3):143–146. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5503>.
- Emelyanov A.O., Kuraeva T.L., Laptev D.N., Peterkova V.A. Prospective study of efficacy and safety of insulin pump therapy in children and adolescents. *Diabetes Mellitus*. 2010;(3):143–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5503>.
12. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K., Plotnick L., Kaufman F., Laffel L. et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):186–212. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.186>.
13. Streisand R., Monaghan M. Young children with type 1 diabetes: challenges, research, and future directions. *Curr Diabetes Rep*. 2014;14(9):520. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0520-2>.
14. Wood J.R., Miller K.M., Maahs D.M., Beck R.W., DiMeglio L.A., Libman I.M. et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2035–2037. <https://doi.org/10.2337/dc12-1959>.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2021;(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care (10th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
16. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Галстян Г.Р., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Резолюция по итогам Первого Общероссийского форума «Терапевтическое обучение в эндокринологии». *Сахарный диабет*. 2022;(3):299–304. <https://doi.org/10.14341/DM12943>.
- Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Surkova E.V., Galstyan G.R., Ametov A.S., Antsiferov M.B. et al. Resolution on the results of the First All-Russian Forum "Therapeutic Education in Endocrinology". *Diabetes Mellitus*. 2022;(3):299–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12943>.
17. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В., Вартапетова Н.В., Швабский О.Р., Старовойтов М.Л. и др. Качество медицинской помощи, оказываемой детям с сахарным диабетом 1-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2015;(4):29–42. <https://doi.org/10.14341/probl201561429-42>.
- Dedov I.I., Peterkova V.A., Karpushkina A.V., Vartapetova N.V., Shvabskiy O.R., Starovoytov M.L. et al. The quality of medical aid provided to the children with type 1 diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii*. 2015;(4):29–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201561429-42>.
18. Климова К.А., Вячшовайте К.В. Результаты анкетирования детей с СД 1-го типа и их родителей для оценки качества организации и оказания медико-социальной помощи. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2017;(2):55–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-anketirovaniya-detey-s-sd-1-tipa-i-ih-roditeley-dlya-otsenki-kachestva-organizatsii-i-okazaniya-mediko-sotsialnoy-pomoschi/viewer>.
- Klimova K.A., Vyatslovayte K.V. The results of a survey of children with type 1 diabetes and their parents to assess the quality of the organization and provision of medical and social assistance. *Vestnik Soveta Molodykh Uchenykh i Spetsialistov Chelyabinskoy Oblasti*. 2017;(2):55–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-anketirovaniya-detey-s-sd-1-tipa-i-ih-roditeley-dlya-otsenki-kachestva-organizatsii-i-okazaniya-mediko-sotsialnoy-pomoschi/viewer>.
19. Петеркова В.А., Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Самойлова Ю.Г., Храмова Е.Б., Петрайкина Е.Е. и др. Оценка эффективности амбулаторного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при регулярном использовании профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы. *Проблемы эндокринологии*. 2020;(1):14–22. <https://doi.org/10.14341/probl12200>.
- Peterkova V.A., Laptev D.N., Emelyanov A.O., Samoylova Yu.G., Khranova E.B., Petraiikina E.E. et al. The efficacy of outpatient monitoring of children and adolescents with type 1 diabetes with regular use of professional continuous glucose monitoring. *Problemy Endokrinologii*. 2020;(1):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12200>.
20. Kimbell B., Lawton J., Boughton C., Hovorka R., Rankin D. Parents' experiences of caring for a young child with type 1 diabetes: a systematic review and synthesis of qualitative evidence. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02569-4>.
21. Rankin D., Harden J., Waugh N., Noyes K., Barnard K.D., Lawton J. Parents' information and support needs when their child is diagnosed with type 1 diabetes: a qualitative study. *Health Expect*. 2016;19(3):580–591. <https://doi.org/10.1111/hex.12244>.
22. Sparud-Lundin C., Hallstrom L., Erlandsson L.-K. Challenges, strategies, and gender relations among parents of children recently diagnosed with type 1 diabetes. *J Fam Nurs*. 2013;19(2):249–273. <https://doi.org/10.1177/1074840713484386>.
23. Forsner M., Berggren J., Masaba J. Parents' experiences of caring for a child younger than two years of age treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Eur Diab Nurs*. 2014;11:7–12.
24. Boman A., Povlsen L., Dahlborg-Lyckhage E., Hanas R., Borup I. Fathers' encounter of support from paediatric diabetes teams; the tension between general recommendations and personal experience. *Health Soc Care Commun*. 2013;21(3):263–270. <https://doi.org/10.1111/hsc.12013>.
25. Lawton J., Waugh N., Barnard K.D., Noyes K., Harden J., Stephen J. et al. Challenges of optimizing glycaemic control in children with type 1 diabetes: a qualitative study of parents' experiences and views. *Diabet Med*. 2015;32(8):1063–1070. <https://doi.org/10.1111/dme.12660>.
26. Buckloh L.M., Lochrie A.S., Antal H., Milkes A., Canas J.A., Hutchinson S., Wysocki T. Diabetes complications in youth - qualitative analysis of parents' perspectives of family learning and knowledge. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1516–1520. <https://doi.org/10.2337/dc07-2349>.

Информация об авторе:

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; Scopus Author ID: 57203154837; SPIN-код: 4318-0724; lsaverskaya@mail.ru

Information about the author:

Elena N. Saverskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy with a course of Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; lsaverskaya@mail.ru

Макрохейлит как проявление синдрома Мелькерссона – Розенталя

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

А.Я. Атабиева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7467-7725>, amina-9308@mail.ru

А.В. Терещенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-7795-0050>, stasy0207@mail.ru

О.В. Доля^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5019-4593>, dolya.o@mosderm.ru

Д.В. Уткин¹, <https://orcid.org/0000-0001-5909-6287>, utkin33@bk.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Синдром Мелькерссона – Розенталя (СМР) – заболевание, проявляющееся триадой симптомов: отеком губ и/или лица, параличом лицевого нерва, скротальным языком. В клинической практике чаще встречается моносимптомный вариант СМР. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но большинство случаев приходится на 25–40 лет с преобладанием в 2 раза женщин среди больных. У детей СМР чаще наблюдается в возрасте от 7 до 12 лет, а самый маленький ребенок описан в возрасте 22 мес. Причины возникновения синдрома Мелькерссона – Розенталя окончательно не выяснены. Существует множество гипотез о патогенезе СМР, основными из которых являются аллергическая, ангионевротическая, инфекционная и генетическая, иммунологическая дисфункции. Существуют различные, исторически сложившиеся термины: «гранулематозный хейлит Мишера», «орофациальный гранулематоз», «СМР», которые регулярно используются как синонимы в доступной литературе. На сегодняшний день СМР остается диагнозом исключения, что сопровождается установлением спорных диагнозов в практическом здравоохранении. В большинстве случаев лечение СМР неэффективно. В основном используются системные глюкокортикостероиды, антибиотики, антигистаминные, иммуносупрессивные препараты, при прекращении приема которых заболевание часто рецидивирует. В настоящей публикации мы представляем два клинических случая СМР. Интерес первого заключается в наличии всей группы клинических симптомов и достижении положительного результата лечения. Второй случай характеризуется достижением длительной ремиссии в результате проведения комбинированной терапии бетаметазоном, азитромицином и кетотифеном. Также представлен обзор вариантов успешного лечения.

Ключевые слова: синдром Мелькерссона – Розенталя, макрохейлит, хейлит, гранулематозный хейлит, СМР

Для цитирования: Жукова О.В., Атабиева А.Я., Терещенко А.В., Доля О.В., Уткин Д.В. Макрохейлит как проявление синдрома Мелькерссона – Розенталя. *Медицинский совет.* 2022;16(23):299–303. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-299-303>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Macrocheilitis as a manifestation of Melkersson – Rosenthal syndrome

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Aminat Y. Atabieva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7467-7725>, amina-9308@mail.ru

Anastasia V. Tereshchenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-7795-0050>, stasy0207@mail.ru

Olga V. Dolya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5019-4593>, dolya.o@mosderm.ru

Dmitry V. Utkin¹, <https://orcid.org/0000-0001-5909-6287>, utkin33@bk.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Melkersson – Rosenthal syndrome (SMR) is a disease manifested by a triad of symptoms: swelling of the lips and/or face, paralysis of the facial nerve, scrotal tongue. In clinical practice, the monosymptomatic variant of SMR is more common. The disease can develop at any age, but most cases occur at 25–40 years with a 2-fold predominance of women among patients. In children, SMR is more often observed at the age of 7 to 12 years, and the smallest child is described at the age of 22 months. The causes of the Melkersson – Rosenthal syndrome have not been definitively clarified. There are many hypotheses about the pathogenesis of SMR, the main of which are allergic, angioedema, infectious and genetic, immunological dysfunction. There are various historically established terms: Mischer's granulomatous cheilitis, orofacial granulomatosis, SMR, which are regularly used as synonyms in the available literature. To date, SMR remains a diagnosis of exclusion, which is accompanied by the establishment of controversial diagnoses in practical healthcare. In most cases, the treatment of SMR is ineffective. Mainly systemic glucocorticosteroids, antibiotics, antihistamines, immunosuppressive drugs are used, upon discontinuation of which the disease often recurs. In this publication, we present two clinical cases of SMR. The interest of the first case lies in the presence of the entire group of clinical

symptoms and the achievement of a positive treatment result. The second case is characterized by the achievement of long-term remission as a result of combination therapy with betamethasone, azithromycin and ketotifen. An overview of successful treatment options is also presented.

Keywords: Melkersson – Rosenthal syndrome, orofacial granulomatosis, cheilitis granulomatosa, MRS

For citation: Zhukova O.V., Atabieva A.Y., Tereshchenko A.V., Dolya O.V., Utkin D.V. Macrocheilitis as a manifestation of Melkersson – Rosenthal syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(23):299–303. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-299-303>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Мелькерссона – Розенталя (СМР) – заболевание, проявляющееся триадой симптомов: отеком губ и/или лица, параличом лицевого нерва, скротальным языком.

Впервые триаду симптомов в 1901 г. описал русский невролог Г.И. Россолимо. В дальнейшем шведский врач Эрнст Густав Мелькерссон в 1928 г. описал 35-летнюю женщину с макрохейлией и односторонним параличом лицевого нерва [1], а немецкий невролог Гарт Розенталь в 1931 г. описал 5 больных, у которых паралич лицевого нерва и макрохейлия сочетались со складчатым языком [2, 3]. С тех пор указанная триада симптомов получила название «синдром Мелькерссона – Розенталя» и была выделена в отдельную нозологическую форму. Необходимо отметить, что преимущественно встречается моносимптомный вариант синдрома, клинически проявляющийся только макрохейлией. Некоторые авторы относят к моносимптомному варианту СМР гранулематозный хейлит Мишера [4].

Причины возникновения синдрома Мелькерссона – Розенталя окончательно не выяснены. Существует множество гипотез о патогенезе СМР, основными из которых являются аллергическая, ангионевротическая, инфекционная и генетическая, иммунологическая дисфункции [5]. Популяционная частота заболевания в среднем 0,08% [6]. СМР может проявляться в любом возрасте, но большинство случаев приходится на возраст от 25 до 40 лет с преобладанием в 2 раза у женщин. У детей СМР встречается редко и чаще наблюдается в возрасте от 7 до 12 лет, а самый маленький ребенок описан в возрасте 22 мес. [7].

Болезнь обычно начинается внезапно. За несколько часов отекает одна или обе красные каймы губ с подлежащими тканями. Возникает бесформенное вздутие губы, край ее часто выворачивается в виде хоботка или обычно отстоит от зубов (морда тапира). Иногда отек столь велик, что губы увеличиваются в 3–4 раза. Утолщение губ неравномерное, одна сторона губы обычно более отечна. Часто одновременно с этим могут отмечаться отечность щечных областей (парейт) и других участков лица, болезненность и воспалительные явления в области отеков отсутствуют.

Отек губ может сопровождаться образованием трещин и, как правило, захватывает всю губу. При этом могут нарушаться речь, мимика, прием пищи. Отечные губы имеют бледно-красный цвет, иногда с застойным синюшно-розовым оттенком. При пальпации ощущается равномерная мягкая или плотноэластическая консистенция тканей.

У ряда пациентов отеки существуют постоянно с постепенным нарастанием, временами несколько

уменьшаясь. У некоторых больных отеки могут полностью разрешаться, но в дальнейшем рецидивируют с различной частотой, а затем становятся постоянными.

Вторым симптомом данного заболевания является парез/паралич лицевого нерва, причем часто ему предшествуют продромальные явления различной продолжительности, ведущие к частичному параличу лицевого нерва с фрагментарным сохранением вегетативной, чувствительной и моторной функции. С течением времени у подавляющего большинства пациентов парез лицевого нерва разрешается, но может принимать стойкий характер течения.

Очень редко заболевание может начинаться именно с пареза/паралича лицевого нерва, а затем спустя несколько лет (от 1 года до 10 лет) развивается отек.

Третьим симптомом, характерным для данного заболевания, является наличие скротального или складчатого языка, он наблюдается у 2/3 больных и оценивается обычно как аномалия развития языка. Клинически отмечается отечность, приводящая к неравномерному увеличению языка. Сочетание всех трех симптомов может свидетельствовать о торпидности патологического процесса к проводимому лечению.

В клинической практике чаще встречается моносимптомный вариант СМР, характеризующийся отеком кожи нижней части лица с изменением цвета кожи (от бледно-красного до застойного синюшно-розового), отеком верхней и/или нижней красной каймы губ.

Для лечения применяются следующие группы препаратов: системные глюкокортикостероиды, антибиотики, антигистаминные, иммуносупрессивные средства. Но во многих случаях лечение оказывается неэффективным, а некоторые препараты дают серьезные побочные эффекты [4]. При прекращении приема указанных препаратов заболевание рецидивирует.

Приводим собственные клинические наблюдения с описанием алгоритма лечения СМР.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка Н., 1952 г.р., диагноз «СМР» установлен в 2019 г. в возрасте 67 лет. Впервые обратилась в ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» с жалобами на отечность верхней губы в течение нескольких лет и парез лицевого нерва справа. Со слов пациентки в 1998 г. у нее внезапно возникли правосторонние сильные боли лица, на фоне которых отмечается птоз правой части лица, угла губ справа. Наблюдалась и лечилась у врача-невролога коротким курсом кортико-

- **Рисунок 1.** Пациентка Н., 1952 г.р. Отек красной каймы верхней губы, птоз правой части лица и угла губ справа
- **Figure 1.** Patient N., born in 1952. Edema in the vermillion border of the upper lip, ptosis on the right side of the face involving the right corner of the mouth



- **Рисунок 2.** Пациентка Н., 1952 г.р. Язык нормальной конфигурации, складчатого (скротального) строения с незначительной отечностью
- **Figure 2.** Patient N., born in 1952. Tongue of normal configuration and furrowed (scrotal) structure with slight swelling



стероидных, сосудистых препаратов, применялись физиотерапевтические методы лечения и рефлексотерапия. Проведенное лечение привело к частичному восстановлению функции лицевого нерва. Со слов пациентки, через несколько лет у нее внезапно возник отек верхней губы справа с постепенным распространением на всю верхнюю губу. Пациентка обращалась к врачам: аллергологу, хирургу, отоларингологу. Диагноз установлен не был. Проводилось лечение антигистаминными препаратами, десенсибилизирующими средствами, применялись топические кортикостероиды с незначительным эффектом.

На момент осмотра визуализировался выраженный отек красной каймы верхней губы, при пальпации плотнoэластической, тестоватой консистенции. При осмотре слизистой оболочки полости рта: видимая слизистая бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, без патологических высыпаний. Язык нормальной конфигурации, складчатого (скротального) строения с незначительной отечностью. Результаты лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови) в пределах референсных значений. На основании клинической кар-

тины установлен диагноз «СМР» и назначено комплексное лечение: азитромицин 500 мг/сут в течение 3 дней, затем по 250 мг/сут в течение 12 дней, далее р-р бетаметазона в/м 1 мл 1 раз в 10 дней №3, лоратадин по 1 таблетке (10 мг) 1 мес., глюконат кальция по 1 таблетке 2 раза в день 14 дней, по завершении – кетотифен по 1 мг/сут в течение 5–6 мес. Наружно на красную кайму губ применять крем бетаметазона 2 раз/сут в течение 14 дней, затем 1 раз в сутки через день еще 14 дней. На фоне проведенной терапии отмечалась положительная динамика в виде значительного уменьшения отека и плотности красной каймы губ (рис. 1, 2).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент М., 1997 г.р., диагноз «СМР» установлен в 2018 г. в возрасте 21 года. Впервые обратился в ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» с жалобами на внезапный отек нижней губы слева. Ранее был консультирован хирургом, оториноларингологом и стоматологом, но диагноз установлен не был. Постепенно отек нарастал и распространился на всю площадь нижней губы и щек. Получал лечение у терапевта по месту жительства валацикловиrom и доксициклином без эффекта. Наследственность не отягощена, обследование по органам и системам, в т. ч. головы и шеи, без особенностей.

На момент осмотра визуализировался выраженный отек красной каймы нижней губы с множественными мелкими трещинами и шелушением, при пальпации плотнoэластической консистенции. Слизистая оболочка языка бледно-розовая, в центре – глубокая срединная борозда. Результаты лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови) в пределах референсных значений. На основании клинической картины установлен диагноз «СМР» и назначено комплексное лечение: азитромицин 500 мг/сут в течение 5 дней, затем по 250 мг/сут в течение месяца; р-р бетаметазона в/м 1 мл 1 раз в 14 дней №5; кетотифен по 1 мг/сут в течение 6 мес.; наружно применялся крем гидрокортизон + натамицин + неомицин 1 раз/сут в течение 10 дней. В дальнейшем пациент получал поддерживающую терапию кетотифеном 1 мг/сут 3 раза в неделю в течение 6 мес. На фоне проведенной терапии отмечалась положительная динамика в виде значительного уменьшения отека и плотности красной каймы губ. Пациент в течение 3 лет по настоящее время находится в состоянии ремиссии после проведенного лечения (рис. 3–5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Со времени первого описания СМР опубликовано большое количество работ. Существуют различные, исторически сложившиеся термины: «гранулематозный хейлит Мишера», «орофациальный гранулематоз», «СМР», которые регулярно используются как синонимы в доступной литературе. На сегодняшний день СМР остается диагнозом исключения, что сопровождается установлением спорных диагнозов в практическом здравоохранении [6].

● **Рисунок 3.** Пациент М., 1997 г.р., до лечения. Выраженный отек красной каймы нижней губы и щек

● **Figure 3.** Patient M., born in 1997, before treatment. Marked edema in the vermillion border of the lower lip and cheeks



В литературе описан один клинический случай с применением препарата кетотифен. Состояние пациента значительно улучшилось, однако полной ремиссии добиться не удалось [8].

Лечение СМР в основном заключается в назначении системных кортикостероидов и приводит к улучшению состояния у 50–80% пациентов и к снижению частоты рецидивов на 60–75% [9]. Однако рандомизированных исследований, позволяющих определить продолжительность применения кортикостероидов, не проводилось [4]. При изолированном отеке губ возможно внутриаочное введение раствора триамцинолона ацетонида. Эта стратегия лечения приводит к значительному уменьшению отека и дальнейших рецидивов. Ретроспективное исследование с участием 22 пациентов показало, что у 14 пациентов, получивших одну инъекцию, не было рецидивов, и средний период ремиссии составил 28 мес. [10].

В отдельных случаях описано применение метотрексата [11], талидомида [12], внутривенных иммуноглобулинов, дапсона [13], инфликсимаба [14], антигистаминных препаратов и гидроксихлорохина [15, 16].

Кроме того, опубликованы сообщения об успешной терапии блокатором фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) адалимумабом [17]. У ряда пациентов, напротив, терапия псориатического артрита блокатором ФНО-альфа (этанерцептом) привела к возникновению СМР [18].

Хирургическое лечение при СМР эффективно, но не предотвращает рецидивов заболевания и выполняется с косметической целью. Первоначальные положительные терапевтические результаты могут смениться рецидивом макрохейлита. В отдельных случаях, при стойком

● **Рисунок 4.** Пациент М., 1997 г.р., до лечения. Язык нормальной конфигурации бледно-розового цвета, в центре – глубокая срединная борозда. Справа – с незначительной отеком в виде отпечатков зубов на боковых поверхностях языка

● **Figure 4.** Patient M., born in 1997, before treatment. Tongue of normal configuration, pale pink colour, with a deep median sulcus of tongue. On the right there is a slight swelling in the form of teeth indentation marks on the lateral borders of the tongue



● **Рисунок 5.** Пациент М., 1997 г.р., через 1,5 года после лечения. Значительное уменьшение отека щек и губы

● **Figure 5.** Patient M., born in 1997, 1.5 years after treatment. Significantly reduced edema of his cheeks and lip



отеке губ, можно рассматривать комбинированное лечение (консервативное и хирургическое).

Описанные клинические случаи позволяют заключить: СМР является заболеванием с хроническим рецидивирующим течением, торпидностью к проводимой терапии. Описанный алгоритм может быть рекомендован как один из вариантов лечения СМР.



Поступила / Received 13.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2022

Принята в печать / Accepted 09.11.2022

Список литературы / References

1. Melkersson E. Ett fall av recidiverande facial spares. *Samband Med Angioneurotisk Odem Hygeia (Stockholm)*. 1928;90:737–741.
2. Rosenthal C. Gemeinsames Auftreten von (rezidivierender familiärer) Facialislähmung, angioneurotischem Gesichtssödem und Lingua plicata in Arthritis-Familien. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1931;131:475.
3. Değerli Ş., Başman A., Gümüşok M., Kaya M., Alkurt M.T. Melkersson – Rosenthal syndrome: a case report. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2017;51(1):42–45. <https://doi.org/10.17096/jiufd.96279>.
4. Dhawan S.R., Saini A.G., Singhi P.D. Management Strategies of Melkersson – Rosenthal Syndrome: A Review. *Int J Gen Med*. 2020;13:61–65. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S186315>.
5. Bruett C.T., Trump B.R., Adams D.R., Halpern L.R. Orofacial granulomatosis: A case treated with azithromycin pulse therapy, review of the literature and an algorithm for diagnosis. *IDCases*. 2020;e00924. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00924>.
6. Wehl G., Rauchenzauner M. A Systematic Review of the Literature of the Three Related Disease Entities Cheilitis Granulomatosa, Orofacial

- Granulomatosis and Melkersson – Rosenthal Syndrome. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):196–203. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180515113941>.
7. Tang J.-J., Shen X., Xiao J.-J., Wang X.-P. Retrospective analysis of 69 patients with Melkersson-Rosenthal syndrome in mainland China. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(2):3901–3908.
 8. Pachor M.L., Urbani G., Cortina P., Lunardi C., Nicolis F., Peroli P. et al. Is the Melkersson – Rosenthal syndrome related to the exposure to food additives? A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(4):393–395. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(89\)90380-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(89)90380-0).
 9. Savasta S., Rossi A., Foadelli T., Licari A., Elena Perini A.M., Farello G. et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: report of three paediatric cases and a review of the literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7):1289. <https://doi.org/10.3390/ijerph16071289>.
 10. Fedele S., Fung P., Bamashmou N., Petrie A., Porter S. Long-term effectiveness of intralesional triamcinolone acetonide therapy in orofacial granulomatosis: an observational cohort study. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):794–801. <https://doi.org/10.1111/bjd.12655>.
 11. Tonkovic-Capin V., Galbraith S.S., Rogers R.S. 3rd, Binion D.G., Yancey K.B. Cutaneous Crohn's disease mimicking Melkersson-Rosenthal syndrome: treatment with methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(4):449–452. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01458.x>.
 12. Medeiros M.Jr., Araujo M.I., Guimaraes N.S., Freitas L.A., Silva T.M., Carvalho E.M. Therapeutic response to thalidomide in Melkersson – Rosenthal syndrome: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(4):421–424. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62375-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62375-7).
 13. Emiroglu N., Su O., Cengiz F.P., Onsun N. Successful treatment of Melkersson-Rosenthal syndrome with dapsone: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2016;22(10):13030/qt4z1g8t1. <https://doi.org/10.5070/D32210032911>.
 14. Wickramasinghe N., Gunasekara C.N., Fernando W.S., Hewavisenthi J., de Silva H.J. Vulvitis granulomatosa, Melkersson-Rosenthal syndrome, and Crohn's disease: dramatic response to infliximab therapy. *Int J Dermatol.* 2012;51(8):966–968. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05177.x>.
 15. Orlando M.R., Atkins J.S. Melkersson – Rosenthal syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(6):728–729. <https://doi.org/10.1001/archotol.1990.01870060086017>.
 16. Saini A.G., Sankhyani N., Padmanabh H., Das A., Singhi P. Recurrent facial palsy and electrophysiological findings in oligosymptomatic Melkersson Rosenthal syndrome. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1188–1190. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2137-8>.
 17. Stein J., Paulke A., Schacher B., Noehte M. An extraordinary form of the melkersson-rosenthal syndrome successfully treated with the tumour necrosis factor-alpha blocker adalimumab. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014204674. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204674>.
 18. Gaudio A., Corrado A., Santoro N., Maruotti N., Cantatore F.P. Melkersson-rosenthal syndrome in a patient with psoriatic arthritis receiving etanercept. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(1):229–233. <https://doi.org/10.1177/039463201302600123>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Жукова О.В., Атабиева А.Я., Терещенко А.В., Доля О.В., Уткин Д.В.

Написание текста – Атабиева А.Я., Терещенко А.В., Доля О.В.

Лечение пациентов – Атабиева А.Я., Терещенко А.В.

Обзор литературы – Атабиева А.Я., Терещенко А.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Zhukova, Aminat Y. Atabieva, Anastasia V. Tereshchenko, Olga V. Dolya, Dmitry V. Utkin

Text development – Aminat Y. Atabieva, Anastasia V. Tereshchenko, Olga V. Dolya

Treatment of patients – Aminat Y. Atabieva, Anastasia V. Tereshchenko

Literature review – Aminat Y. Atabieva, Anastasia V. Tereshchenko, Olga V. Dolya

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; klinderma@inbox.ru

Атабиева Аминат Якубовна, младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; amina-9308@mail.ru

Терещенко Анастасия Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; stasy0207@mail.ru

Доля Ольга Валентиновна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; профессор кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dolya.o@mosderm.ru

Уткин Дмитрий Викторович, к.м.н., врач-онколог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; utkin33@bk.ru

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; klinderma@inbox.ru

Aminat Ya. Atabieva, Junior Researcher, Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; amina-9308@mail.ru

Anastasia V. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; stasy0207@mail.ru

Olga V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dolya.o@mosderm.ru

Dmitry V. Utkin, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; utkin33@bk.ru

Оценка ассоциации полиморфизмов CES1 (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19

И.И. Темирбулатов^{1,2✉}, temirbulatov.ilyas@gmail.com, А.В. Крюков^{1,2}, К.Б. Мирзаев¹, Н.П. Денисенко¹, Ш.П. Абдуллаев¹, А.А. Качанова¹, Ж.А. Созаева¹, А.С. Жирякова¹, Ю.В. Шевчук¹, В.И. Вечорко², О.В. Аверков², Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 12

² Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Резюме

Введение. Вспышка новой инфекции COVID-19 стала настоящим вызовом для всего общества, и в первую очередь для системы здравоохранения. Разработка новых препаратов – сложный и долгий процесс. В начале пандемии это побудило к интенсивному изучению уже известных лекарств для терапии. Ремдесивир первоначально исследовался для лечения вируса Эбола. После начала пандемии COVID-19 была показана его *in vitro* активность против SARS-CoV-2. Последовавшие затем клинические исследования показали эффективность ремдесивира в сокращении времени до выздоровления.

Цель. Оценить влияние носительства полиморфных аллелей CES1 (A > C, rs2244613) на профиль безопасности при терапии ремдесивиром.

Материалы и методы. В исследование были включены 154 пациента, госпитализированных с коронавирусной инфекцией. Все пациенты получали ремдесивир в качестве этиотропной терапии в стандартном режиме: 200 мг в первые сутки, затем 100 мг раз в сутки в течение 5–10 дней. Во время наблюдения отмечались клинические и лабораторные признаки нежелательных побочных явлений. Каждому пациенту был произведен забор венозной крови для проведения фармакогенетического исследования. Генотипирование проводилось с помощью методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0.

Результаты. Не было выявлено достоверных ассоциаций носительства различных вариантов CES1 с частотой нежелательных реакций (брадикардии, тошнота, рвота) и лабораторными маркерами нежелательных явлений (уровни АЛТ, АСТ, креатинина).

Выводы. В нашем исследовании не было обнаружено ассоциации носительства полиморфизмов гена CES1 с параметрами безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования возможностей персонализации терапии COVID-19 с помощью фармакогенетического тестирования.

Ключевые слова: ремдесивир, фармакогенетика, полиморфизмы, персонализация, COVID-19, CES, противовирусные

Благодарности. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках государственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР №122021800321-2).

Для цитирования: Темирбулатов И.И., Крюков А.В., Мирзаев К.Б., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Жирякова А.С., Шевчук Ю.В., Вечорко В.И., Аверков О.В., Сычев Д.А. Оценка ассоциации полиморфизмов CES1 (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(23):304–309. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-304-309>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the association of CES1 (rs2244613) polymorphisms with the safety of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19

Ilyas I. Temirbulatov^{1,2✉}, temirbulatov.ilyas@gmail.com, Alexander V. Kryukov^{1,2}, Karin B. Mirzaev¹, Natalia P. Denisenko¹, Sherzod P. Abdullaev¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Anastasia A. Kachanova¹, Anna S. Zhiryakova¹, Yuliya V. Shevchuk¹, Valery I. Vechorko², Oleg V. Averkov², Dmitry A. Sychev¹

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

² City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

Abstract

Introduction. An outbreak of novel COVID-19 infection has become a real challenge for the entire human society, and first of all for the healthcare services. The development of new drugs is a complex and lengthy process. At the beginning of the pandemic, it forced an intensive study of well-known drugs for the therapy. Remdesivir was first investigated as a potential treatment for

Ebola virus. After beginning of the COVID-19 pandemic, in vitro evaluations demonstrated its activity against SARS-CoV-2. Subsequent clinical studies showed the efficacy of remdesivir in shortening the time to recovery.

Aim. To evaluate the effect of the carriage of polymorphic alleles of the *CES1* gene (A > C, rs2244613) on the safety profile of remdesivir therapy.

Materials and methods. A total of 154 patients hospitalized with coronavirus infection were included in the study. All patients received remdesivir as etiotropic therapy in the standard regimen: 200 mg on the first day followed by 100 mg daily for 5-10 days. In the course of observations, clinical and laboratory signs of adverse events were reported. Venous blood samples were collected from each patient for pharmacogenetic studies. Genotyping was performed using the real-time polymerase chain reaction technique. Statistical analysis: data were analysed by using IBM SPSS Statistics, Version 23.0.

Results. There were no significant associations of carriage of various *CES1* variants with the frequency of adverse reactions (bradycardia, nausea, vomiting) and laboratory markers of adverse events (ALT, AST, creatinine levels).

Conclusion. In our study, no association was found between the carriage of *CES1* gene polymorphisms and the safety parameters of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. Further research into the possibilities of personalizing COVID-19 therapy through pharmacogenetic testing is needed.

Keywords: remdesivir, pharmacogenetics, polymorphisms, personalization, COVID-19, *CES*, antiviral

Acknowledgments. This study was conducted with financial support from the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the government assignment – Development of a Clinical Decision Support System for Adverse Drug Reaction Predictions in Patients with COVID-19 Based on Pharmacogenetic Testing (EGISU NIOKTR No. 122021800321-2).

For citation: Temirbulatov I.I., Kryukov A.V., Mirzaev K.B., Denisenko N.P., Abdullaev S.P., Sozaeva Z.A., Kachanova A.A., Zhiryakova A.S., Shevchuk Y.V., Vechorko V.I., Averkov O.V., Sychev D.A. Evaluation of the association of *CES1* (rs2244613) polymorphisms with the safety of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):304–309. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-304-309>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы являются важными патогенами человека и животных [1]. В конце 2019 г. в г. Ухань китайской провинции Хубей был обнаружен новый коронавирус, вызвавший вспышку пневмоний. Вирус быстро распространялся, что привело к эпидемии по всему Китаю, за которым последовал рост случаев в других странах по всему миру. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения назвала болезнь COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019 г.). Вирус, вызывающий COVID-19, был обозначен как SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus 2 – вирус, вызывающий тяжелый респираторный синдром 2)¹.

Вспышка новой инфекции стала настоящим вызовом для всего общества, и в первую очередь для системы здравоохранения [2, 3]. Разработка новых препаратов – сложный и долгий процесс. В начале пандемии это побудило к интенсивному изучению уже известных лекарств для терапии COVID-19 [4, 5].

Ремдесивир первоначально исследовался для лечения вируса Эболы [6]. После начала пандемии COVID-19 была показана его *in vitro* активность против SARS-CoV-2 [7]. Последовавшие затем клинические исследования показали эффективность ремдесивира в сокращении времени до выздоровления [8]. После этого в октябре 2020 г. FDA одобрило ремдесивир для лечения COVID-19. Однако дальнейшие исследования не показали влияния ремдесивира на твердые конечные точки у госпитализированных

пациентов. Исследование SOLIDARITY, проходившее под эгидой ВОЗ и включавшее 5 451 пациента, не показало влияния на снижение смертности и потребности в ИВЛ при монотерапии ремдесивиром [9].

Согласно отчету Европейского медицинского агентства ремдесивир на 80% метаболизируется карбоксиэстеразами (*CES1* и 2)². *CES1* является важным ферментом печени, который участвует в метаболизме лекарственных средств, таких как дабигатран и клопидогрел. До 85% пролекарства клопидогрела, поступающего в организм, быстро гидролизуются в неактивные метаболиты под действием *CES1*, и только 15% клопидогрела могут оказывать лекарственное действие. Варианты гена *CES1* ассоциируются с повышением уровня активного метаболита клопидогрела и лучшим терапевтическим ответом [10]. В метаанализе 10 исследований (n = 2 777) было показано, что пациенты, несущие по крайней мере один аллель *CES1* rs2244613 G, имели сниженную минимальную концентрацию дабигатрана и более низкий риск кровотечения по сравнению с лицами, не являющимися носителями, т. е. с генотипом T/T [11].

Целью нашего исследования было оценить влияние носительства полиморфных вариантов гена *CES* и безопасность терапии ремдесивиром.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы и было одобрено локальным

¹ World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.

² European Medicines Agency Summary on Compassionate Use of Remdesivir. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf.

этическим комитетом ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Протокол №15 от 16.10.21 г.).

Критерием включения были установленный диагноз коронавирусной инфекции (U07.1; U07.2 по МКБ) и использование ремдесивира в качестве этиотропной терапии, а также подписанное добровольное информированное согласие. Критериями исключения были противопоказания к назначению ремдесивира: СКФ меньше 30 мл/мин/1,73 м², беременность, период грудного вскармливания, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) свыше пяти верхних границ нормы, тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд – Пью). Ремдесивир использовался в стандартной дозировке: 200 мг в/в в первые сутки, затем 100 мг раз в сутки в течение 5–10 дней. Исследователь не мог влиять на выбор противовирусного препарата и длительность терапии. Во время госпитализации от всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Также было взято 10 мл венозной крови для последующего генотипирования. Оно проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). Носительство полиморфного маркера rs2244613 гена *CES1* выявлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «ГенТест *CES1*» (ООО «Номотек», Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Гомо-(СС) и гетерозиготные (АС) носители полиморфного варианта *CES1* (rs2244613) были объединены в одну группу. Расчет равновесия Харди – Вайнберга проводился с помощью онлайн-инструмента OEGE, применяемый метод – точный критерий Фишера. При наблюдении за пациентами отмечались побочные эффекты терапии (брадикардии, тошнота, рвота, диарея) и изменения различных клинико-лабораторных характеристик (ЧСС, уровней АЛТ, АСТ, интерлейкина-6, ферритина, Д-димера). Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 22.0. Для сравнения количественных признаков использовался тест Манна – Уитни. Сравнение категориальных переменных проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 154 пациентов, включенных в исследование, 108 были носителями аллельного варианта АА, 34 – гетерозиготами АС и 12 – носителями варианта СС. Распределение аллелей значимо отличалось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,002$). Из *табл. 1* следует, что частота

побочных явлений не отличалась между носителями различных вариантов гена *CES1*. Исходные показатели не различались между двумя исследуемыми группами (*табл. 2*). При сравнении различных клинических и лабораторных параметров после терапии ремдесивиром (*табл. 3*) также не было обнаружено значимой разницы между носителями дикого варианта АА и носителями полиморфных вариантов АС и СС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частые побочные эффекты терапии ремдесивиром включают тошноту, рвоту, диарею и повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ [12–19]. Сообщалось о более серьезных и потенциально фатальных побочных эффектах, включая брадикардию и почечную недостаточность [20–28]. В настоящее время нет

● **Таблица 1.** Влияние полиморфных вариантов *CES1* (А > С, rs2244613) на частоту нежелательных явлений при приеме ремдесивира

● **Table 1.** Effect of polymorphic variants of the *CES1* gene (А > С, rs2244613) on the frequency of adverse events during remdesivir therapy

Нежелательные явления	CES1 (A > C, rs2244613)				p	ОШ	(95% ДИ)
	AA (n = 108)		AC + CC (n = 46)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Брадикардия	40	37	13	28,3	0,294	1,49	0,704–3,165
Тошнота	3	2,8	1	2.2	1	1,28	0,13–12,69
Рвота	1	0,9	0	0	1		
Диарея	7	6,5	5	10,9	0,344	0,568	0,171–1,894
ТЭЛА	25	23,1	11	23,9	0,918	0,958	0,426–2,158

● **Таблица 2.** Клинико-лабораторные параметры пациентов до начала терапии ремдесивиром в зависимости от носительства вариантов *CES1* (А > С, rs2244613)

● **Table 2.** Clinical and laboratory parameters of the patients prior to starting remdesivir therapy depending on the carriage of *CES1* variants (А > С, rs2244613)

Клинико-лабораторные параметры	CES1 (A > C, rs2244613)				p
	AA (n = 108)		AC + CC (n = 46)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
АЛТ (ЕД/л)	26	17–40	26	16–45	0,757
АСТ (ЕД/л)	42	32–57	39	26–52	0,174
Интерлейкин-6 (пг/мл)	43	17–118	57	28–126	0,230
Ферритин (мг/моль)	614	374–757	602	265–765	0,847
Д-димер (нг/мл)	1 088	480–1 686	1 172	595–1 868	0,505
ЧСС (уд/мин)	86	78–94	84	78–90	0,478
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,5	4,8–9,3	6,5	4,5–9,2	0,754
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2	0,7–1,6	1	0,8–1,2	0,801

● **Таблица 3.** Влияние полиморфных вариантов *CES1* на различные клинические и лабораторные параметры пациентов после терапии ремдесивиром

● **Table 3.** Effect of *CES1* polymorphic variants on different clinical and laboratory parameters of the patients after remdesivir therapy

Клинические и лабораторные параметры	CES1 (A > C, rs2244613)				p
	AA (n = 108)		AC + CC (n = 46)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
АЛТ (ЕД/л)	43	29–74	39	25–67	0,537
АСТ (ЕД/л)	41	28–58	37	29–50	0,449
Интерлейкин-6 (пг/мл)	90	17–285	78	16–254	0,635
Ферритин (мг/моль)	677	450–1 009	767	319–1 157	0,865
Д-димер (нг/мл)	1 303	483–2 219	1 487	811–2 588	0,375
ЧСС (уд/мин)	64	59–70	65	60–70	0,347
Дельта ЧСС	24	15–31	20	12–26	0,109
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,1	6–12	9	5,7–13	0,698
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,1	0,7–1,6	1	0,6–1,4	0,481

клинических данных о влиянии вариантов *CES1* на эффективность и безопасность терапии ремдесивиром, но в литературе отмечается возможность межлекарственных взаимодействий, опосредованных ингибированием *CES1* [29]. Также в *in vitro* исследовании ремдесивира

отмечалось уменьшение общего клиренса и повышение AUC у варианта G143E *CES1* [30]. Этот же вариант гена ассоциировался с повышением концентрации клопидогрела у пациентов с ИБС [11]. В нашем исследовании не было выявлено ассоциации носительства полиморфизмов *CES1* с параметрами безопасности ремдесивира, несмотря на большую роль эстераз в метаболизме препарата. Следует отметить, что помимо *CES1* к эстеразам также относятся *CES2*, не изученный в нашем исследовании. При этом для молнупиравира, другого противовирусного препарата, применяемого для лечения COVID-19 и также метаболизируемого карбоксиэстеразами, показано, что *in vitro* гидролиз препарата коррелировал с уровнем *CES2*, но не *CES1*. Также отмечается, что гидролиз молнупиравира ингибировался ремдесивиром [31]. Это косвенно может свидетельствовать о важной роли именно *CES2* в метаболизме ремдесивира.

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании не было обнаружено ассоциаций носительства полиморфизмов гена *CES1* с параметрами безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования возможностей персонализации терапии COVID-19 с помощью фармакогенетического тестирования.

Поступила / Received 05.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2022
Принята в печать / Accepted 28.10.2022

Список литературы / References

- Cui J., Li F., Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–192. <https://doi.org/10.1038/S41579-018-0118-9>.
- Onyeaka H., Anumudu C.K., Al-Sharif Z.T., Egele-Godswill E., Mbaegbu P. COVID-19 pandemic: A review of the global lockdown and its far-reaching effects. *Sci Prog.* 2021;104(2):368504211019854. <https://doi.org/10.1177/00368504211019854>.
- Khan M., Adil S.F., Alkhatthab H.Z., Tahir M.N., Saif S., Khan M. et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2021;26(1):39. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26010039>.
- Rehman S.U., Rehman S.U., Yoo H.H. COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112015. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112015>.
- Singh S.P., Pritam M., Pandey B., Yadav T.P. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021;93(1):275–299. <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>.
- Siegel D., Hui H.C., Doerffler E., Clarke M.O., Chun K., Zhang L. et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f] [triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J Med Chem.* 2017;60(5):1648–1661. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01594>.
- Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020;30(3):269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
- Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.-M., Preziosi M.-P., Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q. et al. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
- Lewis J.P., Horenstein R.B., Ryan K., O'Connell J.R., Gibson Q., Mitchell B.D. et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(1):1–8. <https://doi.org/10.1097/FPC.0B013E32835AA8A2>.
- Li H., Zhang Z., Weng H., Qiu Y., Zubiaur P., Zhang Y. et al. Association between *CES1* rs2244613 and the pharmacokinetics and safety of dabigatran: Meta-analysis and quantitative trait loci analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.959916>.
- Elsawah H.K., Elsokary M.A., Abdallah M.S., ElShafie A.H. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(4):e2187. <https://doi.org/10.1002/RMV.2187>.
- Ader F., Bouscambert-Duchamp M., Hites M., Peiffer-Smadja N., Poissy J., Belhadi D. et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(2):209–221. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0).
- Kalligeros M., Shehadeh F., Mylona E., Wands J.R., Mylonakis E. Poster Abstracts. *Hepatology.* 2021;74(Suppl. 1):157–1288. <https://doi.org/10.1002/hep.32188>.
- Tuteja S., Yu Z., Wilson O., Chen H.C., Wendt F., Chung C.P. et al. Pharmacogenetic variants and risk of remdesivir-associated liver enzyme elevations in Million Veteran Program participants hospitalized with COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2022;15(8):1880–1886. <https://doi.org/10.1111/CTS.13313>.
- Aleem A., Mahadevaiah G., Shariff N., Kothadia J.P. Hepatic manifestations of COVID-19 and effect of remdesivir on liver function in patients with COVID-19 illness. *Journal List.* <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1885289>.
- Sabers A.J., Williams A.L., Farley T.M. Use of remdesivir in the presence of elevated LFTs for the treatment of severe COVID-19 infection. *BMJ Case Reports CP.* 2020;13(10):e239210. <https://doi.org/10.1136/BCR-2020-239210>.
- Zhai G., Li M., Wang Y., Wu J. Drug-Induced Liver Disturbance During the Treatment of COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12:2149. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.719308>.
- Li Y., Cai H., Rajabalee N., Au X., Friedenberg F., Wallach S. S1027 Hepatotoxicity of Remdesivir for COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(1):523–523. <https://doi.org/10.14309/01.AIG.0000706156.26271.8A>.
- Touafchia A., Bagheri H., Carrié D., Durrieu G., Sommet A., Chouchana L. et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19):

- a new safety concerns. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):791.e5–791.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.013>.
21. Attene E., Albani S., Maraolo A.E., Mollica M., de Rosa A., Pisapia R. et al. Remdesivir-Induced Bradycardia in COVID-19: A Single Center Prospective Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(7):672–674. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009811>.
 22. Kumar S., Arcuri C., Chaudhuri S., Gupta R., Aseri M., Barve P. et al. Remdesivir therapy associated with Bradycardia in SARS-CoV2. *Clin Cardiol.* 2021;44(9):1190–1191. <https://doi.org/10.1002/CLC.23700>.
 23. Gubitosa J.C., Kakar P., Gerula C., Nossa H., Finkel D., Wong K. et al. Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19: A Case and Literature Review. *JACC Case Rep.* 2020;2(14):2260–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.08.025>.
 24. Ching P.R., Lee C. Remdesivir-associated bradycardia. *BMJ Case Rep.* 2021;14(9):e245289. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-245289>.
 25. Chow E.J., Maust B., Kazmier K.M., Stokes C. Sinus Bradycardia in a Pediatric Patient Treated With Remdesivir for Acute Coronavirus Disease 2019: A Case Report and a Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(9):926–929. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab029>.
 26. Gérard A.O., Laurain A., Fresse A., Parassol N., Muzzzone M., Rocher F. et al. Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal From Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):1021–1024. <https://doi.org/10.1002/cpt.2145>.
 27. Ertuğlu L.A., Kanbay A., Afşar B., Elşürer Afşar R., Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks.* 2020;68(4):407–418. <https://doi.org/10.5578/TT.70010>.
 28. Gérard A.O., Laurain A., Fresse A., Parassol N., Muzzzone M., Rocher F. et al. Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal From Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):1021–1024. <https://doi.org/10.1002/cpt.2145>.
 29. Rezaee H., Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Entezari-Maleki T., Asvadi- Kermani T., Nouri-Vaskeh M. Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(1):e00705. <https://doi.org/10.1002/PRP.2705>.
 30. Zhang Q., Melchert P.W., Markowitz J.S. In vitro evaluation of the impact of COVID-19 therapeutic agents on the hydrolysis of the antiviral prodrug remdesivir. *Chem Biol Interact.* 2022;365:110097. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110097>.
 31. Shen Y., Eades W., Liu W., Yan B. The COVID-19 Oral Drug Molnupiravir Is a CES2 Substrate: Potential Drug-Drug Interactions and Impact of CES2 Genetic Polymorphism In Vitro. *Drug Metab Dispos.* 2022;50(9):1151–1160. <https://doi.org/10.1124/dmd.122.000918>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Вечорко В.И., Аверков О.В.
 Концепция и дизайн исследования – Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Крюков А.В.
 Написание текста – Темирбулатов И.И., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П.
 Сбор и обработка материала – Качанова А.А., Созаева Ж.А., Жирякова А.С., Шевчук Ю.В.
 Обзор литературы – Темирбулатов И.И., Крюков А.В.
 Перевод на английский язык – Темирбулатов И.И.
 Анализ материала – Темирбулатов И.И., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П.
 Статистическая обработка – Темирбулатов И.И.
 Редактирование – Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Крюков А.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Вечорко В.И., Аверков О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Valery I. Vechorko, Oleg V. Averkov
 Study concept and design – Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Alexander V. Kryukov
 Text development – Ilyas I. Temirbulatov, Natalia P. Denisenko, Sherzod P. Abdullaev
 Collection and processing of material – Anastasia A. Kachanova, Zhannet A. Sozaeva, Anna S. Zhiryakova, Yuliya V. Shevchuk
 Literature review – Ilyas I. Temirbulatov, Alexander V. Kryukov
 Translation into English – Ilyas I. Temirbulatov
 Material analysis – Ilyas I. Temirbulatov, Natalia P. Denisenko, Sherzod P. Abdullaev
 Statistical processing – Ilyas I. Temirbulatov
 Editing – Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Alexander V. Kryukov
 Approval of the final version of the article – Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Valery I. Vechorko, Oleg V. Averkov

Информация об авторах:

Темирбулатов Ильяс Ильдарович, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач – клинический фармаколог, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>; temirbulatov.ilyas@gmail.com

Крюков Александр Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением клинической фармакологии, врач – клинический фармаколог, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>; alex.kryukov90@yandex.ru

Мирзаев Карин Бадавинович, д.м.н., проректор по научной работе и инновациям, директор Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабегович, к.б.н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; sherzodx5@gmail.com

Качанова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>; aakachanova@yandex.ru

Созаева Жаннет Алимовна, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Жирякова Анна Сергеевна, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>; mya1017@yandex.ru

Шевчук Юлия Викторовна, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2289-1900>; juviktorovna@yandex.ru

Вечорко Валерий Иванович, д.м.н., главный врач, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>; vvechorko@yandex.ru

Аверков Олег Валерьевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>; oleg.averkov@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Information about the authors:

Ilyas I. Temirbulatov, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>; temirbulatov.ilyas@gmail.com

Alexander V. Kryukov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Clinical Pharmacology, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>; alex.kryukov90@yandex.ru

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Bio.), Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; sherzodx5@gmail.com

Anastasia A. Kachanova, Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>; aakachanova@yandex.ru

Zhannet A. Sozaeva, Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Anna S. Zhiryakova, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>; mya1017@yandex.ru

Yuliya V. Shevchuk, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2289-1900>; juviktorovna@yandex.ru

Valery I. Vechorko, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>; vvechorko@yandex.ru

Oleg V. Averkov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Head of Regional Vascular Center, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>; oleg.averkov@gmail.com

Dmitry A. Sychev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции

О.О. Янушевич¹, А.О. Романов¹, М.В. Ивкина^{1✉}, terekhova_m@mail.ru, А.Н. Архангельская¹, М.М. Шарипова¹, М.В. Яковлева², И.И. Шантырь², М.А. Власенко², К.Г. Гуревич¹, О.В. Левченко¹, И.В. Маев¹

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

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

Резюме

Введение. Факторы, влияющие на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, остаются до конца не изученными.

Цель. Исследовать факторы, ассоциированные с переходом COVID-19 из средней в тяжелую форму, у пациентов, находящихся на стационарном лечении.

Материалы и методы. Диагноз ассоциированной с COVID-19 пневмонии выставлялся врачом-клиницистом на основании данных ПЦР-теста и актуального КТ-исследования органов грудной клетки. Всего было обследовано 195 последовательно набранных пациентов. Средний возраст обследованных составил 54 (12,1) года.

Результаты. Значимо большее число пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции на момент госпитализации были активными курильщиками (33 (29,73%) против 67 (79,6%); $p < 0,002$) и имели ИМТ, соответствующий предожирению/ожирению (42 (37,84%) против 44 (52,38%); $p = 0,027$). У пациентов с тяжелым течением COVID-19 в общем анализе крови отмечалось значимо большее содержание лейкоцитов (6,054 (2,813) против 7,307 (4,707); $p = 0,021$). Также группы достоверно отличались по содержанию микро- и макроэлементов. Выявленный в нашем исследовании дисбаланс минеральных веществ публикуется впервые, так как содержание Al, B, Li, Co, Sr и Si у пациентов с COVID-19 не изучалось.

Заключение. Выявленные изменения микроэлементного статуса требуют дальнейшего изучения для подтверждения их значения в развитии тяжелой формы новой коронавирусной инфекции у пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, микроэлементы, иммунная система, фактор риска, осложнения, летальность

Для цитирования: Янушевич О.О., Романов А.О., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Шарипова М.М., Яковлева М.В., Шантырь И.И., Власенко М.А., Гуревич К.Г., Левченко О.В., Маев И.В. Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2022;16(23):310–318. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-310-318>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for studying the role of some essential and toxic trace elements in the pathogenesis of COVID-19

Oleg O. Yanushevich¹, Alexey O. Romanov¹, Mariia V. Ivkina^{1✉}, terekhova_m@mail.ru, Anna N. Arkhangel'skaia¹, Maisiyat M. Sharipova¹, Maria V. Yakovleva², Igor I. Shantyr², Maria A. Vlasenko², Konstantin G. Gurevich¹, Oleg V. Levchenko¹, Igor V. Maev¹

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

² Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; 4/2, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. Factors affecting the severity of the course of a new coronavirus infection remain unexplored to the end

Aim. To study the factors associated with the transition of COVID-19 from moderate to severe form of the disease in patients undergoing inpatient treatment

Materials and methods. The diagnosis of COVID-19-associated pneumonia was made by a clinician on the basis of PCR test data and an up-to-date chest CT scan. A total of 195 consecutively recruited patients were examined. The average age of the surveyed was 54 (12.1) years.

Results. Significantly more patients with severe coronavirus infection at the time of hospitalization were active tobacco smokers (33 (29.73%) vs 67 (79.6%); $p < 0.002$) and had a BMI consistent with pre-obesity/obesity (42 (37.84%) vs 44 (52.38%); $p = 0.027$). In patients with severe COVID-19, a significantly higher content of leukocytes was noted in the complete blood count (6.054 (2.813) vs 7.307 (4.707); $p = 0.021$). The groups also differed significantly in the content of micro- and macroelements. The imbalance of minerals revealed in our study is published for the first time, because. The study of the content of Al, B, Li, Co, Sr and Si in patients with COVID-19 was not carried out.

Conclusion. The revealed changes in the microelement status require further study to confirm their significance in the development of a severe form of a new coronavirus infection in patients.

Keywords: COVID-19, trace elements, immune system, risk factor, complications, mortality

For citation: Yanushevich O.O., Romanov A.O., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Sharipova M.M., Yakovleva M.V., Shantyr I.I., Vlasenko M.A., Gurevich K.G., Levchenko O.V., Maev I.V. Prospects for studying the role of some essential and toxic trace elements in the pathogenesis of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):310–318. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-310-318>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на внедрение вакцины в практическое здравоохранение и активную вакцинацию населения, заболеваемость COVID-19 остается на достаточно высоком уровне [1]. Следует отметить, что по данным литературы у большинства пациентов (81%) новая коронавирусная инфекция протекает в легкой форме, однако при наличии определенных факторов риска увеличивается вероятность тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания, а также его неблагоприятных исходов [2]. К таким факторам относятся пожилой возраст, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний [3]. Кроме того, исследователи сходятся во мнении, что ожирение в анамнезе является неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с COVID-19 [4]. Влияние курения табака на течение новой коронавирусной инфекции у пациентов неоднозначно ввиду различия представленных на текущий момент данных [5]. Однако результаты обсервационного и менделевского рандомизированного исследования с использованием когорты Биобанка Великобритании подтверждают причинное влияние курения на риск тяжелого течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [6]. При этом страх и тревога, связанные с пандемией и ее ограничениями, особенно у лиц с повышенным риском тяжелого течения коронавируса, способствуют развитию психологического стресса, который в свою очередь приводит к снижению эффективности иммунного ответа на коронавирусную инфекцию [7].

Изучение патогенеза COVID-19 исследователями из разных стран дало основание предполагать участие многочисленных факторов, приводящих к системной гипервоспалительной реакции и связанным с ней в тяжелых случаях тромбоэмболическим осложнениям. W. Сао и T. Li отметили, что у пациентов с COVID-19 наблюдалось состояние гиперкоагуляции, характеризующееся удлинением протромбинового времени, повышенным уровнем фибриногена и другими изменениями показателей свертываемости крови [8].

Немаловажным фактором, влияющим на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, может быть социально-экономическое неравенство; при этом менее привилегированные социальные группы населения подвержены большему риску [9].

Несостоятельность защитных механизмов, а также развитие осложнений может быть связано как с декомпенсацией предшествующих заболеваний, так и с недостаточным уровнем веществ, необходимых для нормальной работы иммунной системы. К этим веществам можно

отнести макро- и микроэлементы [10]. Кроме того, на данный момент существует убедительная доказательная база роли дисбаланса минерального обмена в развитии и течении многих хронических неинфекционных заболеваний [11], что дает основание предположить, что дисбаланс минеральных веществ является одним из значимых факторов риска тяжелого течения COVID-19.

Все вышеперечисленное определило **цель** настоящей работы – изучить факторы, ассоциированные с переходом COVID-19 из средней в тяжелую форму заболевания, у пациентов, находящихся на стационарном лечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Клинического центра COVID-19 при Московском государственном медикостоматологическом университете имени А.И. Евдокимова (МГМСУ) в период с июня по декабрь 2021 г. В исследование включались госпитализированные в Клинический центр по поводу внебольничной пневмонии пациенты 18 лет и старше с подтвержденным тестом ПЦР (полимеразная цепная реакция) диагнозом COVID-19. В исследование не включались пациенты в тяжелом состоянии, находившиеся на лечении в реанимационном отделении, а также лица в состоянии наркотического и алкогольного опьянения. Когнитивный дефицит и недостаточные языковые компетенции, препятствующие правильному пониманию текста информированного согласия и вопросов интервьюера, являлись критериями исключения. Из исследования также исключались пациенты, которые в течение последних 6–12 мес. принимали лекарственные препараты с высоким риском влияния на биохимические, гематологические и иммунологические показатели крови, а также на концентрацию микро- и макроэлементов в волосах (антикоагулянты, мочегонные, гормоны, иммуномодуляторы, иммуносупрессоры, витаминные и минеральные препараты).

Диагноз ассоциированной с COVID-19 пневмонии выставлялся врачом-клиницистом на основании данных ПЦР-теста и актуального компьютерно-томографического исследования органов грудной клетки согласно критериям Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России (версия 11 от 07.05.2021 г.). Сбор информации о социодемографических (пол, возраст, уровень образования, трудовая деятельность, занятость и семейное положение) и клинических (злоупотребление алкоголем, табакокурение, наличие сопутствующей патологии, индекс массы тела (ИМТ),

назначение дексаметазона, антикоагулянтов и антибиотиков, количество койко-дней) показателях проводился с помощью регистрационной карты, разработанной непосредственно для целей настоящего исследования.

При поступлении у всех пациентов осуществлялся забор крови для оценки гематологических (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты) и биохимических (С-реактивный белок (CRB), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа (КФК), уровень глюкозы крови натощак, мочевины) показателей, а также параметров свертывания крови (протромбиновое время, протромбин, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время) и интерлейкина (IL) 6. Также осуществлялся сбор волос для дальнейшего определения содержания минеральных веществ (Ag, Al, B, Ba, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Ga, In, Li, Mg, Mn, Mo, Ni, Pb, S, Se, Si, Sr, Ti, Zn, Ca, Fe, K, Na, P). Лабораторные и инструментальные исследования выполнялись на базе Клинического центра COVID-19 при МГМСУ и Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова. После выписки проводилась оценка тяжести течения заболевания в стационаре на основании критериев Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России (версия 11 от 07.05.2021 г.).

Категориальные переменные представлены в виде частоты (процента), а количественные – в виде среднего (среднеквадратичного отклонения). Сравнение качественных показателей проводилось с помощью теста χ^2 Пирсона, а количественных – с использованием теста Манна – Уитни. Расчет проводился в программе Statistica for Windows 13.0.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол одобрен Локальным этическим комитетом МГМСУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было обследовано 195 последовательно набранных пациентов, средний возраст которых составил 54 (12,1) года. Большинство пациентов было женского пола (131 (67,17%)). Практически половина из них на момент осмотра являлись активными курильщиками (100 (50,28%)), 1/4 (51 (26,15%)) злоупотребляли алкоголем. Из всей выборки 91 чел. (46,7%) имел сопутствующие соматические заболевания, а ИМТ 86 (43,08%) пациентов соответствовал предожирению/ожирению. Социодемографические и клинические показатели представлены в *таблице*.

В зависимости от тяжести течения COVID-19 в условиях стационара в соответствии с критериями Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России (версия 11 от 07.05.2021 г.) было выделено две группы пациентов: со средней степенью тяжести (111 (56,92%)) и тяжелой (84 (43,0%)).

Как видно из *таблицы*, группы были сопоставимы по таким социодемографическим переменным, как возраст, уровень образования и дохода, а также семейное положение ($\alpha p > 0,05$). Пациентов с более тяжелым течением коронавирусной инфекции отличала значимо большая представленность мужского пола (29 (26,12%) против 35 (41,67%); $p = 0,022$) и безработных/пенсионеров (28 (25,23%) против 41 (48,84%); $p = 0,001$). При этом уровень занятости был значимо выше (более 40 ч/нед) (1 (0,9%) против 29 (34,52%); $p < 0,001$).

Значимо большее число пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции на момент госпитализации были активными курильщиками (33 (29,73%) против 67 (79,6%); $p < 0,002$) и имели ИМТ, соответствующий предожирению/ожирению (42 (37,84%) против 44 (52,38%); $p = 0,027$).

Результаты лабораторных методов также представлены в *таблице*. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 в общем анализе крови отмечалось значимо большее содержание лейкоцитов (6,054 (2,813) против 7,307 (4,707); $p = 0,021$). По остальным гематологическим показателям между группами значимых различий выявлено не было ($\alpha p > 0,05$). Биохимический анализ крови показал у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции значимо большие значения CRB (47,021 (5,449) против 64,543 (5,689) мг/л; $p = 0,026$) и КФК (68,854 (33,619) против 102,294 (23,487) ед/л; $p = 0,003$). Значимо более низкие показатели МНО (1,022 (0,068) против 0,927 (0,493); $p = 0,040$) и значимо большая концентрация фибриногена (3,971 (0,976) против 4,368 (1,194) г/л; $p = 0,016$) и тромбиновое время (16,656 (2,538) против 18,158 (3,083) сек; $p = 0,035$) были характерны для пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Пациентов с тяжелой формой COVID-19 отличали значимо большие концентрации в волосах таких микро- и макроэлементов, как Al (10,689 (4,684) против 12,369 (6,807) мкг/г; $p = 0,033$), B (1,311 (0,683) против 1,547 (0,101) мкг/г; $p = 0,038$), Co (0,021 (0,009) против 0,074 (0,022) мкг/г; $p = 0,012$), Li (0,030 (0,015) против 0,081 (0,021) мкг/г; $p = 0,013$), Mg (83,255 (9,884) против 121,015 (16,836) мкг/г; $p = 0,038$), Na (841,755 (72,134) против 1098,962 (112,777) мкг/г; $p = 0,044$), Pb (0,088 (0,029) против 0,312 (0,115) мкг/г; $p = 0,042$) и Sr (8,582 (1,423) против 26,897 (8,995) мкг/г; $p = 0,030$), а также значимо более низкие концентрации Cu (12,623 (8,526) против 10,297 (7,269); $p = 0,045$), Fe (33,596 (23,502) против 26,610 (12,555) мкг/г; $p = 0,025$) и Si (105,805 (17,980) против 81,511 (13,431) мкг/г; $p = 0,042$). Однако мы не смогли оценить концентрации Bi, Ga, In и Ti, так как у всех пациентов они были ничтожно малы и составили $< 0,01$ мкг/г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные во многом согласуются с работами других авторов. Так, в нашем исследовании доля пациентов мужского пола с тяжелым течением COVID-19 была достоверно выше, чем со средней степенью тяжести. Схожие результаты того, что мужской пол является фактором риска более тяжелого течения

● **Таблица.** Социодемографические, клинические и лабораторные показатели выборки и их сравнение между группами со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, mean (SD) / n (%)

● **Table.** Sociodemographic, clinical and laboratory values of the sample and their comparison between groups with moderate and severe COVID-19, mean (SD)/n (%)

Показатель	Вся выборка (n = 195)	Среднетяжелое течение (n = 111)	Тяжелое течение (n = 84)	Среднетяжелое течение против тяжелого, p
Возраст (годы)	54 (12,1)	52,5 (10,3)	57,1 (13,5)	0,21*
Пол: • мужской; • женский	64 (32,8%) 131 (67,17%)	29 (26,12%) 82 (73,88%)	35 (41,67%) 49 (58,33%)	0,022**
Образование: • среднее общее; • среднее специальное; • неоконченное высшее; • высшее	50 (25,64%) 23 (11,79%) 14 (7,18%) 108 (55,38%)	34 (30,63%) 13 (11,71%) 6 (5,41%) 58 (52,25%)	16 (19,05%) 10 (11,91%) 8 (9,52%) 50 (59,52%)	0,252**
Род деятельности: • рабочий; • инженерно-технический работник; • другие профессии; • студент, учащийся; • пенсионер, безработный	24 (12,31%) 60 (30,77%) 28 (14,36%) 14 (7,18%) 69 (35,38%)	20 (18,02%) 39 (35,14%) 18 (16,22%) 6 (5,41%) 28 (25,23%)	4 (4,76%) 21 (25%) 10 (11,90%) 8 (9,52%) 41 (48,84%)	0,001**
Занятость: • безработный; • до 30 ч/нед; • 30–40 ч/нед; • более 40 ч/нед	36 (18,46%) 71 (36,41%) 58 (29,74%) 30 (15,38%)	19 (17,12%) 50 (45,05%) 41 (36,94%) 1 (0,9%)	17 (20,24%) 21 (25%) 17 (20,24%) 29 (34,52%)	< 0,001**
Уровень дохода: • низкий; • средний; • выше среднего	45 (23,08%) 125 (64,1%) 25 (12,82%)	27 (24,32%) 73 (65,77%) 11 (9,91%)	18 (21,43%) 52 (61,91%) 14 (16,67%)	0,370**
Семейное положение: • в браке; • одинокие	164 (84,1%) 31 (15,9%)	95 (85,59%) 16 (14,41%)	69 (84,14%) 15 (15,86)	0,515**
Злоупотребление алкоголем в течении последних 12 мес.	51 (26,15%)	27 (24,32%)	24 (28,57%)	0,503**
Активное курение табака	100 (50,28%)	33 (29,73%)	67 (79,6%)	< 0,001**
Наличие сопутствующей патологии	92 (47,18%)	50 (45,05%)	42 (50%)	0,492**
Индекс массы тела (кг/м ²): • < 25; • 25–30 и > 30	56 (28,72%) 86 (43,08%)	40 (36,04%) 42 (37,84%)	16 (19,05%) 44 (52,38%)	0,027**
Лейкоциты (× 10 ⁹ /л)	6,571 (3,752)	6,054 (2,813)	7,307 (4,707)	0,021*
Нейтрофилы (%)	21,543 (3,126)	22,483 (3,135)	20,205 (3,131)	0,339*
Лимфоциты (%)	7,309 (1,201)	7,278 (1,261)	7,353 (1,119)	0,462*
Моноциты (%)	1,866 (0,248)	2,333 (0,270)	1,223 (0,206)	0,089*
Эритроциты (× 10 ¹² /л)	4,503 (0,570)	4,452 (0,584)	4,577 (0,546)	0,089*
Гемоглобин (г/л)	133,862 (17,812)	132,807 (18,359)	135,408 (16,987)	0,210*
Тромбоциты (× 10 ⁹ /л)	212,483 (98,842)	214,424 (100,182)	209,849 (97,624)	0,347*
С-реактивный белок (мг/л)	54,356 (5,601)	47,021 (5,449)	64,543 (5,689)	0,026*
Аланинаминотрансфераза (ед/л)	41,099 (3,616)	41,403 (3,943)	40,728 (3,202)	0,472*
Аланинаминотрансфераза (ед/л)	39,812 (2,687)	40,089 (2,882)	39,461 (2,440)	0,447*
Креатининфосфокиназа (ед/л)	82,981 (27,301)	68,854 (33,619)	102,294 (23,487)	0,003*

● **Таблица (продолжение).** Социодемографические, клинические и лабораторные показатели выборки и их сравнение между группами со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, mean (SD) / n (%)

● **Table (continuation).** Sociodemographic, clinical and laboratory values of the sample and their comparison between groups with moderate and severe COVID-19, mean (SD)/n (%)

Показатель	Вся выборка (n = 195)	Среднетяжелое течение (n = 111)	Тяжелое течение (n = 84)	Среднетяжелое течение против тяжелого, p
Глюкоза крови (моль/л)	7,543 (2,795)	7,600 (2,799)	7,455 (2,821)	0,373*
Мочевина (ммоль/л)	16,308 (10,422)	21,910 (6,405)	5,852 (1,918)	0,087*
Интерлейкин 6 (пг/мл)	34,937 (11,394)	15,638 (2,042)	67,102 (18,284)	0,066*
Протромбиновое время (сек)	16,508 (4,395)	15,534 (3,933)	17,988 (5,042)	0,258*
Протромбин (%)	96,101 (18,589)	96,629 (17,306)	95,390 (20,342)	0,384*
Международное нормализованное отношение	0,978 (0,338)	1,022 (0,068)	0,927 (0,493)	0,040*
Активированное частичное тромбопластиновое время (сек)	25,148 (4,646)	25,203 (4,670)	25,069 (4,650)	0,401*
Фибриноген (г/л)	1,866 (0,248)	3,971 (0,976)	4,368 (1,194)	0,016*
Тромбиновое время (сек)	17,307 (2,862)	16,656 (2,538)	18,158 (3,083)	0,035*
Ag (мкг/г)	0,031 (0,023)	0,032 (0,026)	0,031 (0,016)	0,421*
Al (мкг/г)	11,359 (5,664)	10,689 (4,684)	12,369 (6,807)	0,033*
B (мкг/г)	1,407 (0,167)	1,311 (0,683)	1,547 (0,101)	0,038*
Ba (мкг/г)	0,279 (0,234)	0,350 (0,151)	0,172 (0,018)	0,189*
Ca (мкг/г)	781,319 (137,417)	780,654 (129,060)	782,323 (150,336)	0,460*
Cd (мкг/г)	0,044 (0,002)	0,034 (0,001)	0,059 (0,003)	0,225*
Co (мкг/г)	0,043 (0,028)	0,021 (0,009)	0,074 (0,022)	0,012*
Cr (мкг/г)	0,249 (0,124)	0,247 (0,121)	0,253 (0,130)	0,466*
Cu (мкг/г)	11,622 (8,066)	12,623 (8,526)	10,297 (7,269)	0,045*
Fe (мкг/г)	30,811 (20,114)	33,596 (23,502)	26,610 (12,555)	0,025*
K (мкг/г)	712,305 (81,097)	640,070 (63,114)	821,290 (102,125)	0,088*
Li (мкг/г)	0,051 (0,028)	0,030 (0,015)	0,081 (0,021)	0,013*
Mg (мкг/г)	99,366 (13,382)	83,255 (9,884)	121,015 (16,836)	0,038*
Mn (мкг/г)	0,548 (0,148)	0,544 (0,141)	0,555 (0,158)	0,441*
Mo (мкг/г)	0,123 (0,010)	0,124 (0,012)	0,122 (0,005)	0,126*
Na (мкг/г)	944,278 (91,050)	841,755 (72,134)	1098,962 (112,777)	0,044*
Ni (мкг/г)	4,353 (3,947)	7,295 (5,134)	0,137 (0,239)	0,143*
P (мкг/г)	155,678 (34,161)	154,832 (35,286)	156,955 (32,657)	0,360*
Pb (мкг/г)	0,181 (0,078)	0,088 (0,029)	0,312 (0,115)	0,042*
S (мкг/г)	46 380,406 (4038,106)	46 071,349 (4339,593)	46 846,702 (3520,757)	0,153*
Se (мкг/г)	1,301 (0,534)	1,096 (0,731)	1,611 (0,414)	0,128*
Si (мкг/г)	95,628 (16,358)	105,805 (17,980)	81,511 (13,431)	0,042*
Sr (мкг/г)	16,254 (5,964)	8,582 (1,423)	26,897 (8,995)	0,030*
Zn (мкг/г)	127,225 (72,659)	124,105 (70,692)	131,932 (75,923)	0,250*

* Тест Манна – Уитни. ** Тест χ^2 Пирсона.

COVID-19 у пациентов, были получены J.M. Jin et al. [12]. Метаанализ 76 исследований с участием 17 860 001 пациента в 14 странах, выполненный A. Booth et al., также показал значение мужского пола как фактора риска тяжелого течения и увеличения смертности у пациентов с COVID-19 [13]. Возможное объяснение этого факта приводится в систематическом обзоре M. Kelada: авторы отмечают, что у женщин выявляют более высокие уровни циркулирующей формы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), защищающей от развития такого осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром, а женские половые гормоны обладают иммуностимулирующим эффектом. Кроме того, женщины чаще, чем мужчины ведут здоровый образ жизни и соблюдают правила личной гигиены и профилактики заболеваний [14].

Пациентов с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции от среднетяжелого течения в нашем исследовании отличала большая представленность безработных/пенсионеров, что подтверждается недавним исследованием, проведенным T. Nakamura et al., установившими, что безработные находятся в группе самого высокого риска тяжелого течения COVID-19 [15]. Пенсионеры же относятся к группе риска по двум независимым параметрам – возрасту и наличию сопутствующей патологии.

Кроме того, нами был выявлен более высокий уровень занятости у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Схожие данные были получены R.B. Hawkins et al., установившими, что более высокий уровень занятости коррелирует с увеличением смертности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [16].

Результаты нашего исследования подтверждают значимость избыточной массы тела и ожирения как фактора риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции: более чем у половины обследованных пациентов с тяжелым течением COVID-19 ИМТ был > 25 кг/м². Ожирение характеризуется хроническим воспалением, а также повышением уровня некоторых цитокинов (например, IL-1 и IL-6), что отрицательно влияет на иммунную систему [17], приводя к более тяжелому течению заболевания у пациентов с COVID-19 [18]. Кроме того, экспрессия АПФ2 в жировой ткани выше, чем в легких, которые являются основным органом-мишенью для SARS-CoV-2. Таким образом, хотя ожирение напрямую не влияет на экспрессию АПФ2, повышение количества клеток, экспрессирующих АПФ2, происходит из-за увеличения количества жировой ткани [19], что делает пациентов с ожирением более уязвимыми для инфекции COVID-19. Связываясь с АПФ2, новый коронавирус способен проникать в адипоциты, создавая в жировой ткани резервуар вирусов и способствуя распространению на другие органы [4].

Однако данные, полученные Y.D. Peng et al. в результате ретроспективного исследования, о том, что у 88,2% умерших пациентов с COVID-19 был ИМТ > 25 кг/м², позволяют предположить, что не только ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), но и избыточная масса тела связана с риском неблагоприятных прогнозов для этой группы пациентов [20].

Следует отметить, что большинство обследованных нами пациентов с тяжелым течением COVID-19 были

активными курильщиками. Об ассоциации между табакокурением и более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции сообщали R. Patanavanich и S.A. Glantz [21], D.B. Rosoff et al. [22], а также A.K. Clift et al. [6], в то время как другие авторы не выявили такой взаимосвязи [23]. Возможным объяснением тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у курильщиков является более высокий уровень рецепторов АПФ2 в дыхательных путях, увеличение их активации, а также повышение экспрессии гена рецептора АПФ2 [24].

Нами также были выявлены лабораторные показатели, характерные для пациентов с тяжелым течением COVID-19. Так, в общем анализе крови у этой группы пациентов отмечалось значимо большее содержание лейкоцитов, а в биохимическом анализе крови – большие значения CRP и КФК. Метаанализ, выполненный B.M. Henry et al., показал значительное увеличение количества лейкоцитов, повышение уровня CRP и КФК у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [25].

Изменения показателей свертывания крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19, обнаруженные в нашем исследовании, во многом подтверждаются данными литературы о повышении концентрации фибриногена и увеличении тромбинового времени у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [26]. Снижение МНО, обнаруженное нами у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, также было описано в публикациях зарубежных авторов [27]. Предполагается, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией нарушения микроциркуляции, возникающие в результате гиперкоагуляции, связаны с развитием различных осложнений, в том числе и со стороны нервной системы [28, 29].

При анализе содержания макро- и микроэлементов в организме пациентов с тяжелым течением COVID-19 нами были выявлены следующие изменения: повышение концентрации Na, Mg, Al, B, Co, Li, Pb, Sr и снижение уровня Cu, Fe и Si.

Изменение уровня натрия – нередко наблюдающееся состояние у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. При этом, хотя авторы чаще сообщают о снижении содержания этого макроэлемента [30], M.A. Zimmer et al. выявили у половины обследованных тяжелобольных пациентов с COVID-19 терапевтически резистентное повышение концентрации натрия в крови, не связанное с его поступлением в организм, что исследователи объясняют значительным увеличением реабсорбции натрия, так как из-за взаимодействия SARS-CoV-2 и рецепторов АПФ2 происходит снижение числа функционирующих рецепторов АПФ2, что приводит к повышению активности ангиотензина II [31].

Схожие данные были получены и в отношении другого макроэлемента – магния: так, D. Quilliot et al. обнаружили, что, хотя у 48% обследованных пациентов с COVID-19 был выявлен сниженный уровень магния, именно повышение содержания этого металла было характерно для более тяжелого течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [32].

Взаимосвязь между сниженным уровнем железа у пациентов и тяжестью течения COVID-19 подтверждается результатами исследований других авторов, в которых было обнаружено снижение содержания этого металла у тяжелобольных пациентов с новой коронавирусной инфекцией [10, 33], в то время как снижение содержания меди, выявленное в нашем исследовании, противоречит большинству работ, в которых сообщалось о повышении уровня этого микроэлемента при тяжелом течении COVID-19 [34]. Однако J. Hackler et al. установили, что более высокие средние концентрации меди в сыворотке крови были выявлены у выживших пациентов по сравнению с умершими от COVID-19 [35], что дает основание предположить, что не только высокий, но и низкий уровень этого микроэлемента способен влиять на тяжесть течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Кроме того, изменения содержания меди могут быть связаны с физиологической реакцией организма на патоген: так как медь необходима для роста микроорганизмов, снижение ее концентрации является одним из механизмов иммунной защиты, а повышение – типичным проявлением инфекционного заболевания [10], направленным на борьбу с воспалением [36]. Другим объяснением отличия полученных нами данных от результатов других авторов может быть использование разного биоматериала. Так, в перечисленных работах определение уровня минеральных веществ проводилось в крови, в то время как мы изучали концентрацию макро- и микроэлементов в волосах. Известно, что изменения минерального баланса, выявленные в крови, показывают недавние изменения, тогда как волосы отражают минеральный состав, сформированный в течение длительного времени [37].

В литературе нет данных об изменении содержания Al, B, Li, Co, Sr и Si у пациентов с COVID-19, и есть только два исследования по определению уровня Pb, проведенные одной и той же исследовательской группой. Показано, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 уровень свинца в крови был ниже [10], а в моче – выше [38], чем

у пациентов с легкой и среднетяжелой формой заболевания.

Однако, учитывая, что большинство обследованных нами тяжелобольных пациентов были активными курильщиками, можно предположить, что некоторые изменения содержания микроэлементов могут быть связаны именно с воздействием табачного дыма, который представляет собой токсичную смесь из более чем 5000 химических веществ [39]. Так, A. Unkiewicz-Winiarczyk с коллегами определили, что у курильщиков уровни алюминия и свинца в волосах были выше по сравнению с некурящими [40]. M.T. Shakeri et al. установили, что, помимо свинца, одним из наиболее важных металлов, накапливающихся в организме курильщиков, является кобальт [41]. Кроме того, известно, что табак содержит очень много лития, который попадает в организм при курении [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный нами анализ факторов риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у пациентов во многом согласуется с литературными данными. О влиянии пожилого возраста, мужского пола, ожирения, курения, социодемографических показателей на тяжесть течения COVID-19 сообщали как отечественные, так и зарубежные исследователи. Изменения показателей общего и биохимического анализа крови также были зафиксированы и опубликованы и совпадают с полученными нами результатами. Однако выявленный в нашем исследовании дисбаланс минеральных веществ публикуется впервые, так как изучение содержания Al, B, Li, Co, Sr и Si у пациентов с COVID-19 не проводилось. Выявленные изменения микроэлементного статуса требуют дальнейшего изучения для подтверждения их значения в развитии тяжелой формы новой коронавирусной инфекции у пациентов.



Поступила / Received 10.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2022
Принята в печать / Accepted 01.11.2022

Список литературы / References

1. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2021;10(1):33. <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00123-w>.
2. Gasmi A., Peana M., Pivina L., Srinath S., Gasmi Benahmed A., Semenova Y. et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol.* 2021;224:108651. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108651>.
3. Fedele D., De Francesco A., Riso S., Collo A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutrition.* 2021;81:111016. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111016>.
4. Sanchis-Gomar F., Lavie C.J., Mehra M.R., Henry B.M., Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1445–1453. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.006>.
5. Skalny A.V., Lima T.R.R., Ke T., Zhou J.C., Bornhorst J., Alekseenko S.I. et al. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases. *Food Chem Toxicol.* 2020;146:111809. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111809>.
6. Clift A.K., von Ende A., Tan P.S., Sallis H.M., Lindson N., Coupland C.A.C. et al. Smoking and COVID-19 outcomes: an observational and Mendelian randomisation study using the UK Biobank cohort. *Thorax.* 2022;77(1):65–73. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217080>.
7. Зинчук М.С., Пашнин Е.В., Кустов Г.В., Войнова Н.И., Герсания А.Г., Акжигитов Р.Г., Гехт А.Б. *Сохранение психического здоровья во время пандемии: методические рекомендации.* М.; 2020. 17 с. Режим доступа: <https://niioz.ru/upload/iblock/7af/7afac8940b72e4febe86d83b429e8c2e.pdf>.
8. Zinchuk M.S., Pashnin E.V., Kustov G.V., Voinova N.I., Gersaniya A.G., Akzhigitov R.G., Gekht A.B. *Preserving mental health during a pandemic: guidelines.* Moscow; 2020. 17 p. (In Russ.) Available at: <https://niioz.ru/upload/iblock/7af/7afac8940b72e4febe86d83b429e8c2e.pdf>.
9. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30(5):367–369. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>.
10. Wachtler B., Michalski N., Nowossadeck E., Diercke M., Wahrendorf M., Santos-Hövenner C. et al. Socioeconomic inequalities and COVID-19 – A review of the current international literature. *J Health Monit.* 2020;5(Suppl. 7):3–17. <https://doi.org/10.25646/7059>.
11. Zeng H.L., Yang Q., Yuan P., Wang X., Cheng L. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. *FASEB J.* 2021;35(3):e21392. <https://doi.org/10.1096/fj.202002346RR>.
12. Banach W., Nitschke K., Krajewska N., Mongiálto W., Matuszak O., Muszyński J., Skrypnik D. The Association between Excess Body Mass and Disturbances in Somatic Mineral Levels. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7306. <https://doi.org/10.3390/ijms21197306>.

12. Jin J.M., Bai P., He W., Wu F., Liu X.F., Han D.M., Liu S., Yang J.K. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>.
13. Booth A., Reed A.B., Ponzo S., Yassaee A., Aral M., Plans D. et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0247461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247461>.
14. Kelada M., Anto A., Dave K., Saleh S.N. The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(8):e10114. <https://doi.org/10.7759/cureus.10114>.
15. Nakamura T., Mori H., Saunders T., Chishaki H., Nose Y. Impact of Workplace on the Risk of Severe COVID-19. *Front Public Health*. 2022;9:731239. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.731239>.
16. Hawkins R.B., Charles E.J., Mehaffey J.H. Socio-economic status and COVID-19-related cases and fatalities. *Public Health*. 2020;189:129–134. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.09.016>.
17. Lockhart S.M., O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med (N Y)*. 2020;1(1):33–42. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>.
18. Vera-Zertuche J.M., Mancilla-Galindo J., Tlalpa-Prisco M., Aguilar-Alonso P., Aguirre-García M.M., Segura-Badilla O. et al. Obesity is a strong risk factor for short-term mortality and adverse outcomes in Mexican patients with COVID-19: a national observational study. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e109. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001023>.
19. Ng W.H., Tipih T., Makoa N.A., Vermeulen J.G., Goedhals D., Sempa J.B. et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*. 2021;12(1):e03647-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>.
20. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q., Leng L., Zhu R.R., Wang B.Y. et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(6):450–455. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105>.
21. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(9):1653–1656. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082>.
22. Rosoff D.B., Yoo J., Lohoff F.W. Smoking Is significantly associated with increased risk of COVID-19 and other respiratory infections. *Commun Biol*. 2021;4(1):1230. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02685-y>.
23. Lippi G., Henry B.M. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020;75:107–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>.
24. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Курение табака и COVID-19: старый враг в новом обличии. Обзор текущей научной литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2604. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2604>.
25. Gambaryan M.G., Drapkina O.M. Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(3):2604. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2604>.
26. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
27. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791–796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
28. Zinellu A., Paliogiannis P., Carru C., Mangoni A.A. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Adv Med Sci*. 2021;66(2):372–380. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.07.009>.
29. Гехт А.Б., Акжигитов Р.Г., Зинчук М.С., Ридер Ф.К., Кустов Г.В., Тумуров Д.А. Влияние COVID-19 на мозг: психические и неврологические аспекты. *Московская медицина*. 2021;3(3):82–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46594091>.
30. Gekht A.B., Akzhigitov R.G., Zinchuk M.S., Rider F.K., Kustov G.V., Tumurov D.A. Impact of COVID-19 on the brain: mental and neurological aspects. *Moscow Medicine Journal*. 2021;3(3):82–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46594091>.
31. Spencer P.S., Román G., Buguet A., Guekht A., Reis J. COVID-19: neurological sequelae. *Health Risk Analysis*. 2021;2(2):168–176. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.2.16.eng>.
32. Berni A., Malandrino D., Parenti G., Maggi M., Poggessi L., Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1137–1139. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01301-w>.
33. Zimmer M.A., Zink A.K., Weißer C.W., Vogt U., Michelsen A., Pribe H.J., Mols G. Hyponatremia-A Manifestation of COVID-19: A Case Series. *AA Pract*. 2020;14(9):e01295. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001295>.
34. Quilliot D., Bonsack O., Jaussaud R., Mazur A. Dismagnesemia in COVID-19 cohort patients: prevalence and associated factors. *Magnes Res*. 2020;33(4):114–122. <https://doi.org/10.1684/mrh.2021.0476>.
35. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., Aaseth J., Chernova L.N., Belyaev V.E. et al. Serum Zinc, Copper, and Other Biomarkers Are Associated with COVID-19 Severity Markers. *Metabolites*. 2021;11(4):244. <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>.
36. Al-Saleh I., Alrashed N., Alnuwaysir H., Elkhathib R., Shoukri M., Aldayel F. et al. Essential metals, vitamins and antioxidant enzyme activities in COVID-19 patients and their potential associations with the disease severity. *Biometals*. 2022;35(1):125–145. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00355-4>.
37. Hackler J., Heller R.A., Sun Q., Schwarzer M., Diegmann J., Bachmann M. et al. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients*. 2021;13(6):1898. <https://doi.org/10.3390/nu13061898>.
38. Fooladi S., Matin S., Mahmoodpoor A. Copper as a potential adjunct therapy for critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;40:90–91. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.022>.
39. Шашель В.А., Маталаева С.Ю. Микроэлементный состав волос как маркер коморбидных состояний у детей с желчнокаменной болезнью, проживающих в экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;1(1):76–83. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-76-83>.
40. Shashel V.A., Matalaeva S.Yu. Microelement composition of hair as a marker of comorbid conditions in children with gallstone disease living in ecologically unfavorable territories of the Krasnodar Territory. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;1(1):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-76-83>.
41. Zeng H.L., Zhang B., Wang X., Yang Q., Cheng L. Urinary trace elements in association with disease severity and outcome in patients with COVID-19. *Environ Res*. 2021;194:110670. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110670>.
42. Talhout R., Schulz T., Florek E., van Benthem J., Wester P., Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):613–628. <https://doi.org/10.3390/ijerph8020613>.
43. Unkiewicz-Winiarczyk A., Gromysz-Katkowska K., Szubartowska E. Aluminium, cadmium and lead concentration in the hair of tobacco smokers. *Biol Trace Elem Res*. 2009;132(1-3):41–50. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8390-1>.
44. Shakeri M.T., Nezami H., Nakhaee S., Aaseth J., Mehrpour O. Assessing Heavy Metal Burden Among Cigarette Smokers and Non-smoking Individuals in Iran: Cluster Analysis and Principal Component Analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(11):4036–4044. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02537-6>.
45. Guttuso T.Jr. High lithium levels in tobacco may account for reduced incidences of both Parkinson's disease and melanoma in smokers through enhanced β -catenin-mediated activity. *Med Hypotheses*. 2019;131:109302. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109302>.

Вклад авторов:

Разработка концепции статьи – Янушевич О.О., Маев И.В., Левченко О.В., Романов А.О., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г.
 Написание текста – Ивкина М.В., Романов А.О., Шарипова М.М.
 Сбор и обработка материала – Романов А.О., Ивкина М.В., Яковлева М.В., Шантырь И.И., Власенко М.А.
 Обзор литературы – Романов А.О., Ивкина М.В., Яковлева М.В., Шантырь И.И., Власенко М.А.
 Редактирование – Архангельская А.Н., Гуревич К.Г.

Contributions of authors:

Concept of the article – Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Oleg V. Levchenko, Alexey O. Romanov, Mariia V. Ivkina, Anna N. Arkhangelskaia, Konstantin G. Gurevich
 Text development – Alexey O. Romanov, Mariia V. Ivkina, Maisiyat M. Sharipova
 Collection and processing of material – Alexey O. Romanov, Mariia V. Ivkina, Maria V. Yakovleva, Igor I. Shantyr, Maria A. Vlasenko
 Literature review – Alexey O. Romanov, Mariia V. Ivkina, Maria V. Yakovleva, Igor I. Shantyr, Maria A. Vlasenko
 Editing – Anna N. Arkhangelskaia, Konstantin G. Gurevich

Информация об авторах:

Янушевич Олег Олегович, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>; mail@msmsu.ru

Романов Алексей Олегович, преподаватель кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5085-4587>; alexseu23ru@gmail.com

Ивкина Мария Валентиновна, к.м.н., старший преподаватель кафедры нормальной физиологии и медицинской физики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>; terekhova_m@mail.ru

Архангельская Анна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0792-6194>; cattiva@list.ru

Шарипова Майсият Магомедовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7452-1122>; maisiyat@bk.ru

Шантырь Игорь Игнатьевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий научно-исследовательским отделом биоиндикации, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2; <https://orcid.org/0000-0003-1840-5770>; shantyr@arterm.spb.ru

Яковлева Мария Владимировна, к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела биоиндикации, заведующий лабораторией элементного анализа, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2; <https://orcid.org/0000-0002-9709-8299>; iakorobok@mail.ru

Власенко Мария Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела биоиндикации, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2; <https://orcid.org/0000-0003-2836-6891>; vlasenkomaria@gmail.com

Гуревич Константин Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; kgurevich@mail.ru

Левченко Олег Валерьевич, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>; prorektor-04@msmsu.ru

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе – первый проректор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; ProRekt-02@msmsu.ru

Information about the authors:

Oleg O. Yanushevich, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>; mail@msmsu.ru

Alexey O. Romanov, Lecturer of the UNESCO Department "Healthy Lifestyle is the Key to Successful Development", Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5085-4587>; alexseu23ru@gmail.com

Mariia V. Ivkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Normal Physiology and Medical Physics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>; terekhova_m@mail.ru

Anna N. Arkhangelskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the UNESCO Department "Healthy Lifestyle is the Key to Successful Development", Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0792-6194>; cattiva@list.ru

Maisiyat M. Sharipova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7452-1122>; maisiyat@bk.ru

Igor I. Shantyr, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Research Department of Bioindication, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; 4/2, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1840-5770>; shantyr@arterm.spb.ru

Maria V. Yakovleva, Cand. Sci. (BioL), Leading Researcher of the Research Department of Bioindication, Head of the Laboratory of Elemental Analysis, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; 4/2, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9709-8299>; iakorobok@mail.ru

Maria A. Vlasenko, Cand. Sci. (BioL), Senior Researcher, Research Department of Bioindication, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; 4/2, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2836-6891>; vlasenkomaria@gmail.com

Konstantin G. Gurevich, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the UNESCO Department "Healthy Lifestyle is the Key to Successful Development", Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; kgurevich@mail.ru

Oleg V. Levchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for General Medicine, Professor of the Department of Neurosurgery and Neuroreanimation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>; pro-rektor-04@msmsu.ru

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs – First Vice-Rector, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; ProRekt-02@msmsu.ru

Анализ тяжести и оценка прогноза у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19

В.В. Гайнитдинова^{1✉}, ivv_08@mail.ru, С.Н. Авдеев^{1,2}, А.А. Позднякова³, А.Е. Власенко⁴, Т.Ю. Гнеушева¹, К.А. Тер-Акопян¹, Д.У. Аллабердина⁵

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

² Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Университетская клиническая больница № 4 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2

⁴ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

⁵ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. Роль коморбидных состояний в восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести связанного с ней заболевания COVID-19 является областью постоянных исследований с начала пандемии.

Цель исследования – оценить влияние астмы пожилых на клиническое течение и исходы тяжелой формы COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены пожилые пациенты (ВОЗ, 2020) (> 60 лет, n = 131) с бронхиальной астмой, госпитализированные по поводу тяжелой формы COVID-19. Наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок ПЦР) и (или) клиничко-рентгенологически. Все пациенты имели в анамнезе подтвержденный диагноз «бронхиальная астма» (GINA, 2020). Наблюдение осуществлялось на госпитальном этапе и в течение 90 дней после выписки из стационара.

Результаты. В группах пациентов с летальным исходом (независимо от этапа) статистически значимо были выше индекс коморбидности Чарлсона, частота дыхания, объем поражения легких по КТ, уровень лейкоцитов, нейтрофилов и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, ниже абсолютное количество эозинофилов. В группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще встречались тяжелая (IV–V ст.) бронхиальная астма (p = 0,03), прием стероидов в течение предыдущего года (p = 0,02), хроническая сердечная недостаточность (p = 0,009) и был менее распространен атопический фенотип астмы (p = 0,02). У умерших в 90-дневном постгоспитальном периоде был больший объем поражения легких по КТ, чаще встречался сахарный диабет (p < 0,001). Выявлены наиболее значимые предикторы летальности.

Заключение. Общими наиболее значимыми предикторами госпитальной и 90-дневной постгоспитальной летальности у пожилых пациентов с бронхиальной астмой являются индекс коморбидности и более низкий уровень эозинофилов. Госпитальная летальность дополнительно характеризуется более высоким соотношением нейтрофилов и лимфоцитов и пониженным содержанием общего белка, 90-дневная постгоспитальная летальность – объемом поражения легких по КТ и наличием сахарного диабета.

Ключевые слова: астма пожилых, тяжелая форма COVID-19, исходы, предикторы госпитальной летальности, 90-дневная постгоспитальная летальность

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Гнеушева Т.Ю., Тер-Акопян К.А., Аллабердина Д.У. Анализ тяжести и оценка прогноза у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(23):319–329. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-319-329>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of severity and evaluation of prognosis in elderly patients with bronchial asthma and severe COVID-19

Viliya V. Gaynitdinova^{1✉}, ivv_08@mail.ru, Sergey N. Avdeev^{1,2}, Anna A. Pozdniakova³, Anna E. Vlasenko⁴, Tatiana Yu. Gneusheva¹, Karen A. Ter-Akopian¹, Diana U. Allaberdina⁵

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

² Research Institute for Pulmonology; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ University Clinical Hospital No. 4 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Avenue, Novokuznetsk, 654005, Russia

⁵ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. The role of comorbid conditions in susceptibility to SARS-CoV-2 infection and the severity of associated COVID-19 disease has been an area of ongoing research since the pandemic began.

Objective. To evaluate the impact of elderly asthma on the clinical course and outcomes of severe COVID-19.

Materials and methods. Elderly patients (WHO, 2020) (> 60 years, n = 131) with bronchial asthma (BA) hospitalized for severe COVID-19 were included in the study. The presence of COVID-19 was confirmed by laboratory tests (PCR smear) and/or clinical and radiological examinations. All patients had a history of a confirmed diagnosis of bronchial asthma (GINA, 2020). Follow-up was performed at the hospital stage and for 90 days after discharge from the hospital.

Results. In the groups of patients with lethal outcome (regardless of the stage) there were statistically significantly higher Charlson index, respiratory rate, CT lung lesion volume, leukocyte, neutrophil and neutrophil to lymphocyte ratios, lower absolute eosinophil count. In the group of patients who died during hospitalization, severe (IV–V) asthma (p = 0.03), steroid use during the previous year (p = 0.02), chronic heart failure (p = 0.009), and the atopic asthma phenotype was less common (p = 0.02). Those who died in the 90-day posthospital period had greater lung lesion volume on CT scan, and diabetes mellitus was more common (p < 0.001). The most significant predictors of mortality were identified.

Conclusion. The common most significant predictors of hospital and 90-day posthospital mortality in older patients with bronchial asthma were comorbidity index and lower eosinophil levels. Hospital mortality is further characterized by a higher neutrophil to lymphocyte ratio and lower total protein; 90-day posthospital mortality by the amount of lung damage on CT scan and the presence of diabetes mellitus.

Keywords: elderly asthma, severe COVID-19, outcomes, predictors of hospital mortality, 90-day posthospital mortality

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Pozdniakova A.A., Vlasenko A.E., Gneusheva T.Yu., Ter-Akopian K.A., Allaberdina D.U. Analysis of severity and evaluation of prognosis in elderly patients with bronchial asthma and severe COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):319–329. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-319-329>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Роль коморбидных состояний в восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести связанного с ней заболевания COVID-19 является областью постоянных исследований с начала пандемии. В настоящее время известно, что пожилой возраст, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, рак и сахарный диабет являются факторами неблагоприятного прогноза для больных COVID-19 [1–4].

С учетом влияния инфекции SARS-CoV-2 на дыхательную систему, с одной стороны, и эпидемиологического бремени бронхиальной астмы (БА) во всем мире – с другой, существуют вполне обоснованные опасения, что сочетание COVID-19 и астмы может стать опасной связью. Однако опубликованные данные о влиянии астмы на клинические исходы COVID-19 довольно противоречивы [5]. Распространенность астмы среди пациентов с COVID-19 в разных странах сильно различается. В большинстве стран сообщалось о больных астмой не с более высокой, а, скорее, схожей или более низкой частотой инфицирования COVID-19 по сравнению с общей популяцией [6]. По данным исследований астма встречается у 0,9–17% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [7]. В исследованиях представлены многочисленные факторы, которые могут играть роль в восприимчивости и тяжести COVID-19 у пациентов с БА [8]. Они включают в себя тяжесть самой астмы, ее фенотип (аллергический или неаллергический), лечение (принимаются системные кортикостероиды или нет), сопутствующие заболевания и возраст [9–13].

В свою очередь, астма у пожилых также имеет свои особенности: высокую коморбидность, использование большого количества лекарственных средств, индивидуальную реакцию на лечение и различное восприятие симптомов, самый высокий уровень смертности (51,3 на 1 млн чел.), чем в любой другой возрастной группе [14].

Летальность и факторы, связанные с COVID-19, тщательно анализируются. Учитывая большое количество госпитализированных пациентов и потенциальные краткосрочные и долгосрочные осложнения, которые заболевание может вызвать, необходимы дальнейшие исследования возможных последствий после госпитализации, особенно у пациентов с более высоким риском, после длительной госпитализации и интенсивной терапии [15]. В связи с этим важным является выделение профилей пациентов с высоким риском и индивидуализация последующего клинического наблюдения в соответствии с риском и симптомами постковидного синдрома для правильного ведения при последующем наблюдении, первичной медико-санитарной помощи и критериев выписки [15].

Цель исследования – оценить влияние астмы на клиническое течение и исходы тяжелой формы COVID-19 у пожилых пациентов с БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое неинтервенционное продольное наблюдательное сравнительное исследование. Всего в исследование был включен 131 пожилой пациент (> 60 лет, Всемирная организация здравоохранения (2020))

с БА, госпитализированный по поводу COVID-19. Наблюдение за пациентами осуществлялось на госпитальном и постгоспитальном этапе (в течение 90 дней после выписки из стационара). Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

На госпитальном этапе наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок на рибонуклеиновую кислоту вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом полимеразной цепной реакции) и (или) клиничко-рентгенологически (наличие характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19). При постановке диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались Временными рекомендациями профилактики, диагностики и лечения COVID-19 Минздрава России (версия 9 от 26.10.2020 г.) [16].

Все пациенты имели в анамнезе документально подтвержденный диагноз БА, соответствующий критериям GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы)¹.

У всех пациентов оценивались демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), индекс SpO_2/FiO_2 , симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, коагулограмма, D-димер при поступлении и в динамике) и инструментального (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки) исследования, определялся индекс коморбидности Чарлсона. Для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии использовалась пульсоксиметрия с измерением насыщения крови кислородом.

Индекс курения рассчитывался по формуле (1):

$$ИК = (\text{количество сигарет в день} \times \text{количество лет курения}) / 20 (\text{пачка/лет}). \quad (1)$$

Для оценки питательного статуса пациентов использовался ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле (2):

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2. \quad (2)$$

При расчете индекса коморбидности Чарлсона суммировались баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавлялся один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т. е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т. д.).

КТ легких проводилась при поступлении на спиральном компьютерном томографе Aquilion TSX-101A (Toshiba Medical Systems, Япония; толщина среза 1 мм, pitch 1,5).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics V22.0 (лицензия 20160413-1). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения (применялся критерий Шапиро – Уилка) показала, что распределение большинства рассматриваемых пока-

зателей отлично от нормального. Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом (Q_1 ; Q_3). Сравнение выживших и умерших по количественному признаку проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, для анализа качественных номинальных признаков применялся точный критерий Фишера. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, допущение о пропорциональности рисков проверялось с помощью теста Грамбша – Терно. Для определения диагностической ценности маркеров использовался ROC-анализ с последующим определением точки отсечения с помощью индекса Юдена (J). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана – Мейера, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста (logrank test). Для поиска связей между количественными показателями использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включен 131 пожилой пациент с БА, госпитализированный по поводу тяжелой формы COVID-19. Из них 86 (65,6%) пациентов выжили, 30 (22,9%) умерли в стационаре, 15 (14,9%) – после выписки из стационара (в ранний постгоспитальный период). Медианный возраст исследуемых пациентов составил 74 (67; 80) года; у мужчин – 59 лет, у женщин – 72 года; ИМТ – 27,5 (25; 30,2) кг/м². У курящих пациентов ($n = 21$) индекс курения составил 45 (32; 50) пачка/лет.

На следующем этапе проведено сравнение клиничко-лабораторных показателей в зависимости от исхода: выжившие, умершие в стационаре и умершие в течение 90 дней после выписки из стационара (табл. 1, 2). Три группы исследования (выжившие, умершие в стационаре, умершие в 90-дневный постгоспитальный период) были сопоставимы по возрасту ($p = 0,37$), полу ($p = 0,06$), ИМТ ($p = 0,18$) и большинству других рассматриваемых показателей (табл. 1).

Также в результате исследования были выявлены показатели, статистически значимо различающиеся между выжившими пациентами и пациентами с неблагоприятным исходом (табл. 2).

В группах пациентов с летальным исходом (независимо от этапа) были выше индекс коморбидности Чарлсона ($p < 0,001$ для умерших на госпитальном этапе, $p = 0,05$ на постгоспитальном этапе по сравнению с выздоровевшими), частота дыхания ($p = 0,04$ для каждой группы летальности), объем поражения легких по КТ ($p = 0,02$ и $= 0,05$ соответственно), абсолютное число лейкоцитов ($p = 0,02$ и $< 0,001$ соответственно), нейтрофилов ($p = 0,01$ и $< 0,001$ соответственно) и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов ($p = 0,02$ и $< 0,001$ соответственно) (рис. 1).

Отдельно стоит отметить показатели, более высокий уровень которых ассоциирован с благоприятным исходом

¹ 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

● **Таблица 1.** Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика групп исследования
 ● **Table 1.** Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the study groups

Показатель	Группа исследования ¹			p ²
	Выжившие (n = 86)	Умерли в стационаре (n = 30)	Умерли после выписки (n = 15)	
Возраст, лет	73 (67; 79)	74 (69; 83)	74 (68; 80)	0,37
Пол (мужчины)	33 (38%) [29–49]	17 (57%) [39–73]	9 (60%) [36–80]	0,10
Курение	12 (14%) [8–23]	5 (17%) [7–34]	4 (27%) [11–52]	0,46
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 (25,0; 29,7)	29,2 (26,0; 32,0)	26,0 (22,7; 31,0)	0,18
Температура тела, °C	37,2 (36,8; 37,5)	37,4 (36,9; 37,8)	37,5 (36,8; 37,8)	0,33
Частота сердечных сокращений, уд/мин	86 (78; 96)	90 (79; 96)	88 (70; 98)	0,79
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	0,9 (0,6; 1,4)	0,8 (0,6; 1,1)	0,8 (0,5; 0,9)	0,11
Фибриноген, г/л	6,8 (4,8; 8,4)	6,6 (5,6; 7,8)	7,6 (6,6; 8,2)	0,25
С-реактивный белок при поступлении, г/л	41,7 (11,9; 71,4)	56,3 (25,0; 111,6)	35,5 (21,1; 92,2)	0,23
Креатинин, мкмоль/л	87,1 (78,0; 100,0)	97,9 (82,0; 110,9)	95,9 (80,9; 115,4)	0,15
Билирубин, мкмоль/л	8,6 (6,8; 11,5)	8,6 (6,9; 11,7)	9,8 (8,4; 11,8)	0,45
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	27 (18; 40)	23 (17; 38)	36 (25; 64)	0,20
Аспарагинаминотрансфераза, Ед/л	32 (24; 43)	34 (23; 48)	33 (21; 38)	0,91
D-димер, мг/л	0,6 (0,4; 1,1)	1,00 (0,7; 1,1)	0,9 (0,6; 1,1)	0,11
Гипертоническая болезнь	24 (28%) [20–38]	12 (40%) [25–58]	8 (53%) [30–75]	0,11
Ишемическая болезнь сердца	31 (36%) [27–47]	16 (53%) [36–70]	4 (27%) [11–52]	0,13
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	8 (9%) [5–17]	1 (3%) [1–17]	1 (7%) [1–30]	0,56
Рак различной локализации	7 (8%) [4–16]	6 (20%) [10–37]	1 (7%) [1–30]	0,17
Хроническая обструктивная болезнь легких	16 (19%) [12–28]	6 (20%) [10–37]	4 (27%) [11–52]	0,77

¹ Для количественных переменных представлена медиана и интерквартильный размах (Q₁; Q₃), для качественных признаков приведены абсолютные и относительные (в %) частоты и их 95%-й доверительный интервал.

² Применялся критерий Краскела – Уоллиса для количественных показателей и критерий χ^2 – для качественных.

(выздоровлением) (рис. 2). Абсолютное количество эозинофилов было статистически значимо выше в группе выживших по сравнению с группами с летальным исходом: 40 (10; 100) клеток/мкл против 14 (9; 30) клеток/мкл в группе умерших на госпитальном этапе (p = 0,001) и 17 (9; 27) клеток/мкл на постгоспитальном (p = 0,04), что свидетельствует о протективном влиянии более высокого уровня эозинофилов у пожилых пациентов с тяжелой формой COVID и БА. В частности, можно выделить уровень эозинофилов выше 100 клеток/мкл, который встречался в группе выживших в 24% случаев (n = 21) и совсем не встречался у пациентов с летальным исходом (p = 0,002 по Фишеру при сравнении выживших и умерших во время госпитализации, p = 0,04 по Фишеру при сравнении группы выживших и группы умерших после выписки из стационара). Также в группах выживших пациентов, по сравнению с пациентами с летальным исходом, был статистически значимо выше уровень сатурации крови кислородом (p = 0,02 для умерших на госпитальном этапе, p = 0,03 на постгоспитальном этапе).

Помимо показателей, ассоциированных с летальным исходом независимо от периода, были выявлены показатели, ассоциированные с повышенным риском летального

исхода только на госпитальном периоде (рис. 3). К таким показателям относится более высокий, чем у выздоровевших пациентов, уровень С-реактивного белка на 5-е сутки госпитализации (p = 0,003) и лактатдегидрогеназы (p = 0,002), а также пониженный общий белок (p = 0,03) и более низкое соотношение SpO₂/FiO₂ (p < 0,001). Также в группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще встречалась IV степень тяжести БА (в 20% (n = 6) случаев против 5% (n = 6) в группе выживших, p = 0,03), прием стероидов в течение предыдущего года (в 33% (n = 10) случаев против 9% (n = 8) в группе выживших, p = 0,02) и был менее распространен атопический фенотип астмы (был зарегистрирован только 1 случай против 24 (28%) в группе выживших, p = 0,02).

Кроме того, в группе пациентов, умерших на госпитальном этапе, чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса по сравнению с выжившими пациентами и умершими после выписки из стационара: 14 (47%) [30–64] против 18 (21%) [14–31], p = 0,009 и 1 (7%) [1–30], p = 0,008 соответственно.

В свою очередь, пациенты, умершие в постгоспитальном периоде, характеризуются статистически значимо более частым применением неинвазивной вентиляции легких

● **Таблица 2.** Показатели, уровень которых статистически значимо различается в группах исследования
 ● **Table 2.** Parameters, the levels of which have statistically significant differences between the study groups

Показатель	Группы исследования ¹			Сравнение между группами ² , p			
	Выжившие (n = 86)	Умерли в стационаре (n = 30)	Умерли после выписки (n = 15)	Общий тест	1–2	1–3	2–3
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	4 (3; 5)	7 (5; 8)	5 (4; 6)	< 0,001	< 0,001	0,05	0,26
Частота дыхательных движений, /мин	23 (22; 24)	24 (22; 26)	24 (24; 26)	0,006	0,04	0,04	1,00
Компьютерная томография легких, %	29 (25; 45)	35 (29; 75)	40 (30; 60)	0,003	0,02	0,05	1,00
SpO ₂ , %	92 (90; 94)	90 (85; 93)	89 (86; 93)	0,002	0,02	0,03	1,00
Индекс оксигенации SpO ₂ /FiO ₂	233 (190; 258)	163 (136; 226)	206 (165; 230)	< 0,001	< 0,001	0,26	0,55
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	5,6 (4,3; 8,4)	8,7 (5,4; 10,8)	9,5 (7,5; 14,6)	0,001	0,02	0,001	0,26
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	3,8 (2,7; 6,2)	7,1 (3,8; 8,6)	8,1 (6,2; 12,4)	0,001	0,01	0,001	0,20
Нейтрофилы/лимфоциты	3,9 (2,1; 6,1)	7,2 (3,2; 12,5)	9,3 (7,2; 17,5)	0,001	0,02	0,001	0,08
Эозинофилы, кл/мкл	40 (10; 100)	14 (9; 30)	17 (9; 27)	0,001	0,001	0,04	1,00
С-реактивный белок на 5-й день, мг/л	8,2 (2,8; 22,3)	20,2 (13,2; 62,5)	15,5 (7,0; 25,1)	0,003	0,003	0,58	0,85
Общий белок, г/л	66,2 (59,6; 71,7)	59,0 (49,6; 67,7)	62,8 (57,0; 69,4)	0,03	0,03	1,00	0,70
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	454 (381; 618)	670,0 (500; 1157)	558,0 (465; 664)	0,001	0,002	0,34	1,00
Неатопическая астма	62 (72%) [62–80]	29 (97%) [83–99]	12 (80%) [55–93]	0,02	0,02	0,75	0,20
Атопическая астма	24 (28%) [20–38]	1 (3%) [1–17]	3 (20%) [7–45]	0,02	0,02	0,75	0,20
Стероиды/год	8 (9%) [5–17]	10 (33%) [19–51]	4 (27%) [11–52]	0,006	0,02	0,16	0,74
Астма IV–V ст.	10 (12%) [6–20]	16 (53%) [36–70]	0 (0%) [0–20]	0,001	0,001	0,35	0,001
Сахарный диабет	11 (13%) [7–21]	8 (27%) [14–44]	7 (47%) [25–70]	0,006	0,18	0,02	0,18
Хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции левого желудочка	18 (21%) [14–31]	14 (47%) [30–64]	1 (7%) [1–30]	0,004	0,009	0,29	0,008

¹ Для количественных переменных представлена медиана и интерквартильный размах (Q₁; Q₃), для качественных признаков приведены абсолютные и относительные (в %) частоты и их 95 %-й доверительный интервал.

² Применялся критерий Краскела – Уоллиса для количественных показателей (апостериорные тесты проводились критерием Данна) и критерий χ^2 – для качественных (апостериорные тесты проводились точным критерием Фишера с поправкой Холма – Бонферрони), где 1–2 – сравнение между выжившими и умершими на госпитальном этапе, 1–3 – между выжившими и умершими на постгоспитальном этапе, 2–3 – между умершими на госпитальном и постгоспитальном этапе.

во время госпитализации по сравнению с группой выживших: 60% [36–80] (n = 9) против 5% [2–11] (n = 4), p < 0,001. Также был проведен анализ распространенности сопутствующих заболеваний в группах исследования (рис. 4).

Было выявлено, что в группе пациентов, умерших после выписки из стационара, чаще встречался сахарный диабет по сравнению с группой выживших: 47% (n = 9) против 5% (n = 4), p < 0,001.

Срок госпитализации (количество дней до выписки) между выжившими пациентами и пациентами, умершими после выписки, статистически значимо не различается: 13 (10; 15) дней и 15 (10; 24) дней соответственно (p = 0,07). Также стоит отметить, что большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны.

При оценке предикторов летальности необходимо учитывать это и проводить многопараметрическую корректировку на взаимосвязи. Многофакторный анализ показал наиболее значимые предикторы летальности в исследуемых группах.

У умерших в стационаре основные предикторы представлены индексом коморбидности Чарлсона, соотноше-

нием нейтрофилов и лимфоцитов, содержанием эозинофилов и общего белка. С высоким риском летального исхода в этой группе ассоциированы более высокие значения баллов по шкале Чарлсона и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (относительный риск > 1) и более низкое количество эозинофилов и уровень общего белка (относительный риск < 1) (рис. 5).

Наиболее значимыми предикторами 90-дневной постгоспитальной летальности пожилых пациентов с БА, перенесших тяжелую форму COVID-19, являются высокие значения индекса коморбидности Чарлсона, больший объем поражения легких по КТ, более низкое количество эозинофилов и наличие сахарного диабета (рис. 6).

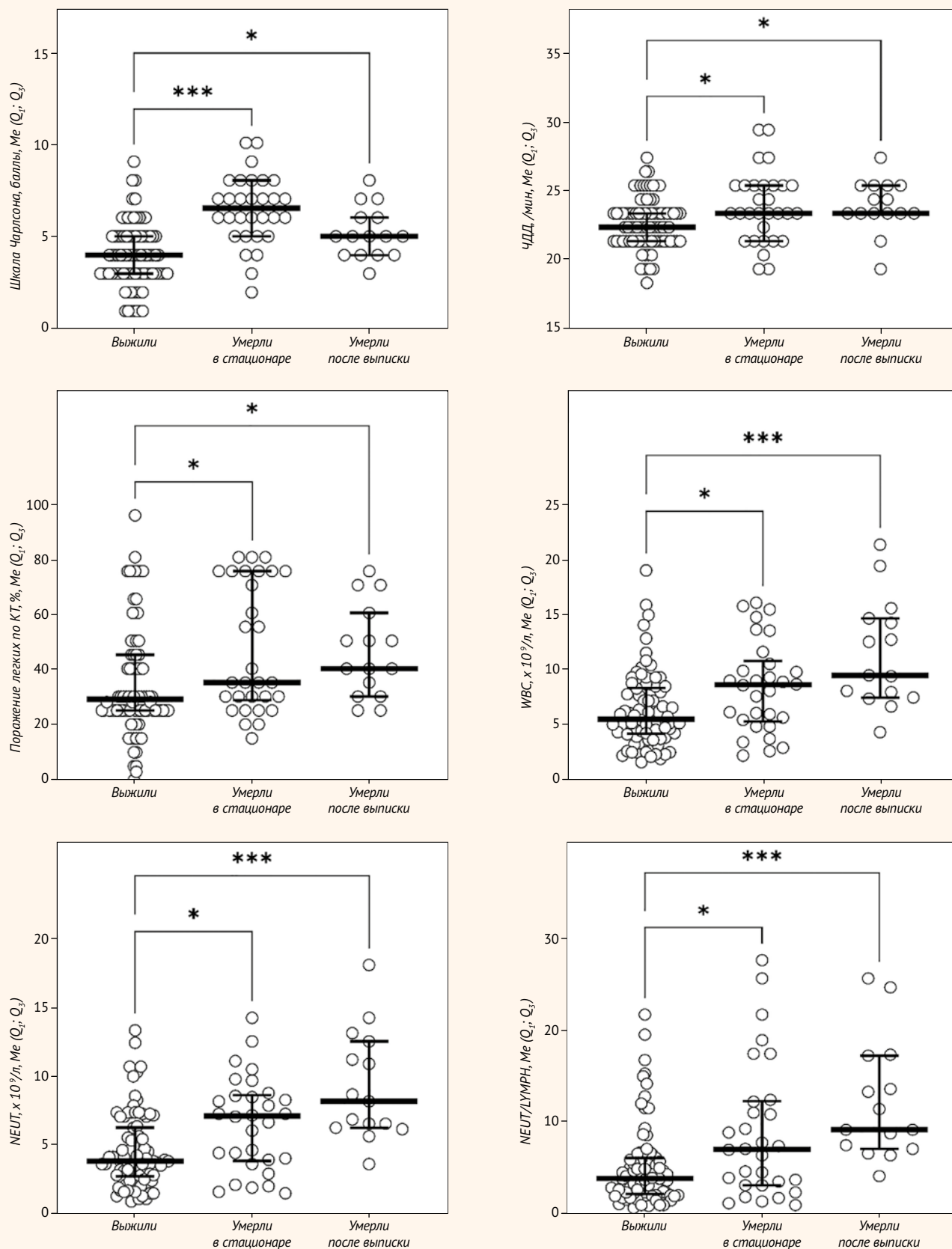
ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании 22,9% пациентов умерли в стационаре, 14,9% – после выписки из стационара (в 90-дневный постгоспитальный период).

У пациентов с летальным исходом на госпитальном и постгоспитальном этапе были выше индекс коморбидности Чарлсона, частота дыхания, уровни лейкоцитов,

● **Рисунок 1.** Распределение показателей в группах исследования, более высокий уровень которых ассоциирован с летальным исходом на госпитальном и постгоспитальном этапах

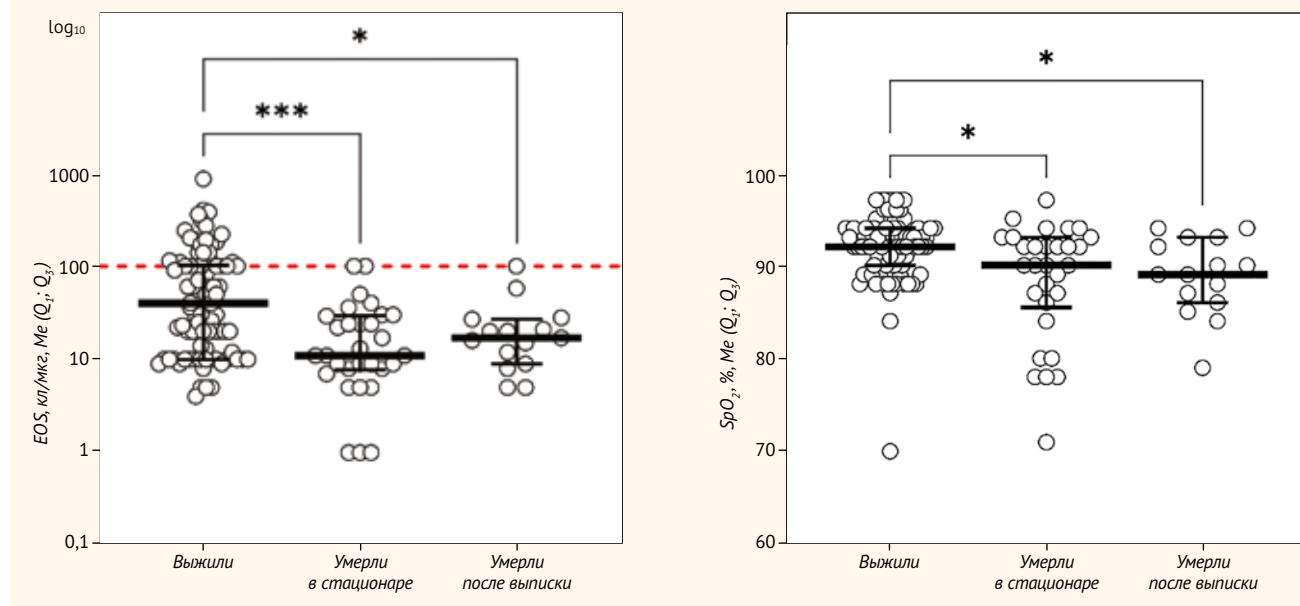
● **Figure 1.** Distribution of parameters in the study groups, the higher levels of which are associated with a lethal outcome at the hospital and post-hospital stages



* $p \leq 0,05$, применялся тест Данна (после теста Краскела – Уоллиса).

*** $p < 0,001$.

● **Рисунок 2.** Распределение показателей в группах исследования, более высокий уровень которых ассоциирован с благоприятным исходом (выздоровлением)
 ● **Figure 2.** Distribution of parameters in the study groups, the higher levels of which are associated with a favourable outcome (recovery)



* $p \leq 0,05$, применялся тест Данна (после теста Краскела – Уоллиса).
 *** $p < 0,001$.

нейтрофилов и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, в то время как более высокий уровень эозинофилов был ассоциирован с благоприятным исходом (выздоровлением).

Помимо показателей, ассоциированных с летальным исходом независимо от периода, были выявлены показатели, связанные с повышенным риском летального исхода только в госпитальном периоде. Это более высокий, чем у выздоровевших пациентов, уровень С-реактивного белка на 5-е сутки госпитализации и лактатдегидрогеназы, а также пониженный общий белок и более низкий индекс SpO_2/FiO_2 . Также в группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще встречалась тяжелая (IV–V ст.) БА, прием стероидов в течение предыдущего года и был менее распространен аллергический фенотип астмы. Кроме того, в группе пациентов, умерших на госпитальном этапе, чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса по сравнению с выжившими пациентами и умершими после выписки из стационара. Большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны.

В свою очередь, у пациентов, умерших в течение 90 дней постгоспитального периода, был статистически значимо больший объем поражения легких по КТ в сравнении с группой выживших и сочетание БА с сахарным диабетом.

Многофакторный анализ показал наиболее значимые предикторы летальности в исследуемых группах. У умерших в стационаре основные предикторы представлены индексом коморбидности Чарлсона, соотношением нейтрофилов и лимфоцитов, содержанием эозинофилов и общего белка; у умерших в течение 90-дневного периода после выписки – также индексом коморбидности,

объемом поражения легких по КТ, уровнем эозинофилов и наличием сахарного диабета.

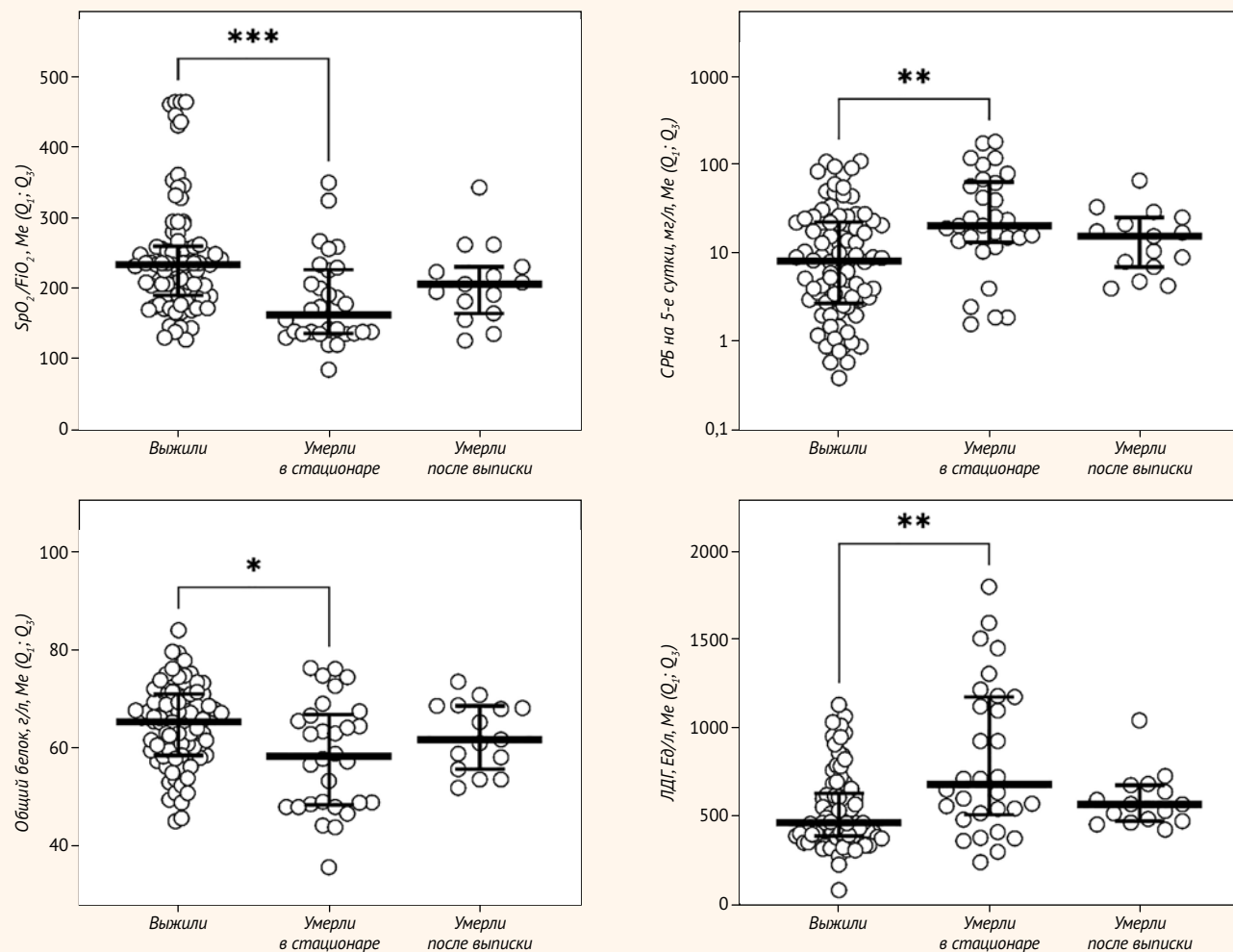
COVID-19 часто требует стационарного лечения, и стационарная смертность высока. Крупное популяционное исследование продемонстрировало, что взрослые, страдающие астмой, имеют более высокий риск тяжелой формы COVID-19, что обусловлено повышенным риском у пациентов с неаллергической астмой. И, напротив, риск тяжелой формы COVID-19 не был значительно повышен у пациентов с аллергической астмой [17]. Предшествующая астма может повлиять на клинические исходы инфекции COVID-19, поскольку респираторные вирусы в целом увеличивают риск обострения астмы и смерти [18].

YJ. Choi et al. отметили, что показатели смертности были выше у пациентов с астмой. Но астма и ее тяжесть не оказались значимыми предикторами смертности, связанной с COVID-19, после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания [19].

Меньше известно о долгосрочных исходах в плане смертности и повторной госпитализации после стационарного лечения, хотя в целом появляется все больше данных о развитии длительного постковидного синдрома, затрагивающего различные органы и системы. Результаты нескольких исследований показали, что основным социально-демографическим или клиническим фактором, связанным со смертностью после выписки, был пожилой возраст [20]. Существует мнение, что диабет, как правило, ухудшает исход, но это не относится к пациентам, находившимся на искусственной вентиляции легких, тогда как острая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность и возраст являются причиной худшего исхода независимо от вентиляции [21].

● **Рисунок 3.** Распределение показателей в группах исследования, изменение которых ассоциировано с неблагоприятным исходом только на госпитальном этапе

● **Figure 3.** Distribution of parameters in the study groups, the changes of which are associated with an unfavourable outcome only at the hospital stage

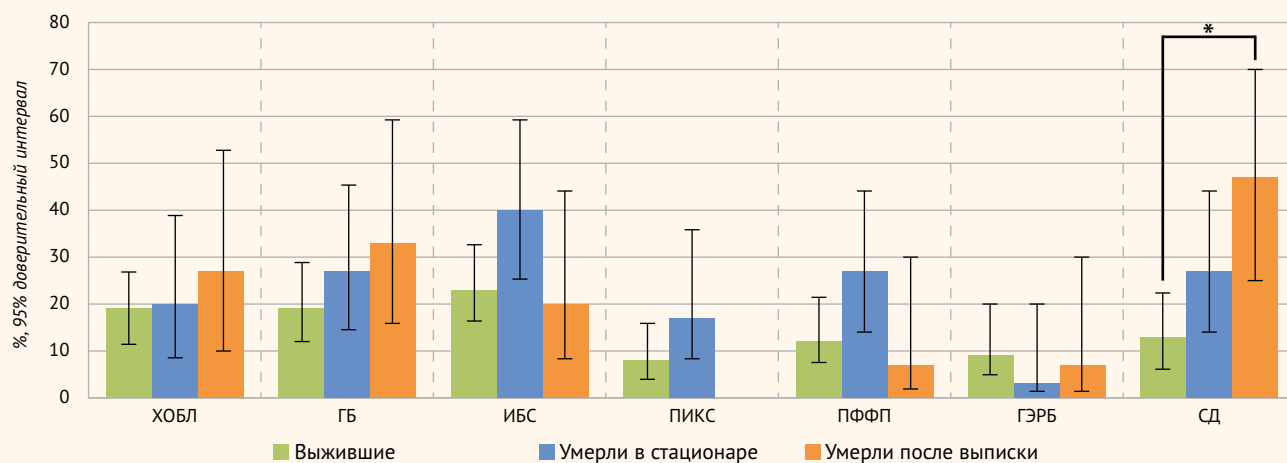


* $p \leq 0,05$, применялся тест Данна (после теста Краскела – Уоллиса).

*** $p < 0,001$.

● **Рисунок 4.** Доля пациентов с указанным сопутствующим заболеванием от всех пациентов в группе исследования

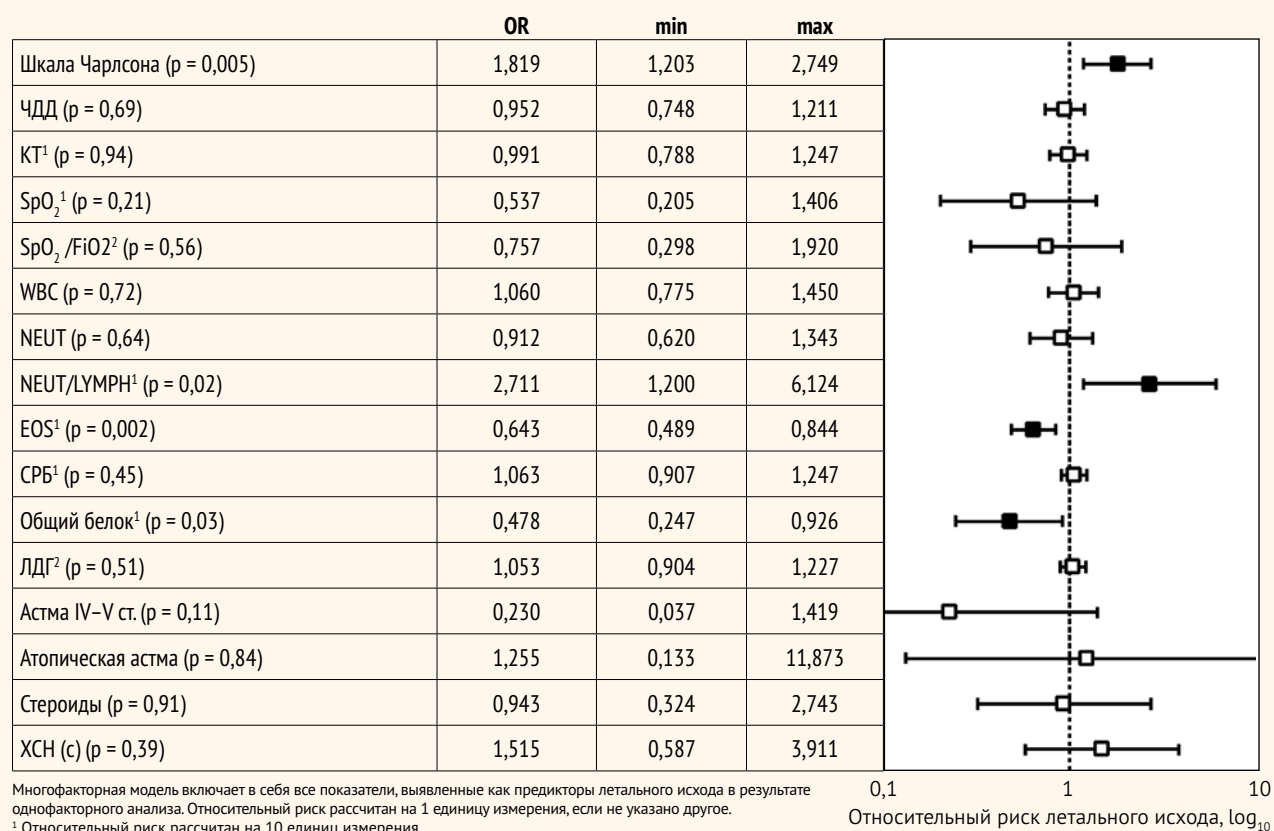
● **Figure 4.** The share of patients with the concomitant disease of all patients in the study group



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПФФП – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СД – сахарный диабет.

* $p \leq 0,05$, применялся точный критерий Фишера.

- **Рисунок 5.** Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на госпитальном этапе
 ● **Figure 5.** Factors associated with a high risk of lethal outcome at the hospital stage



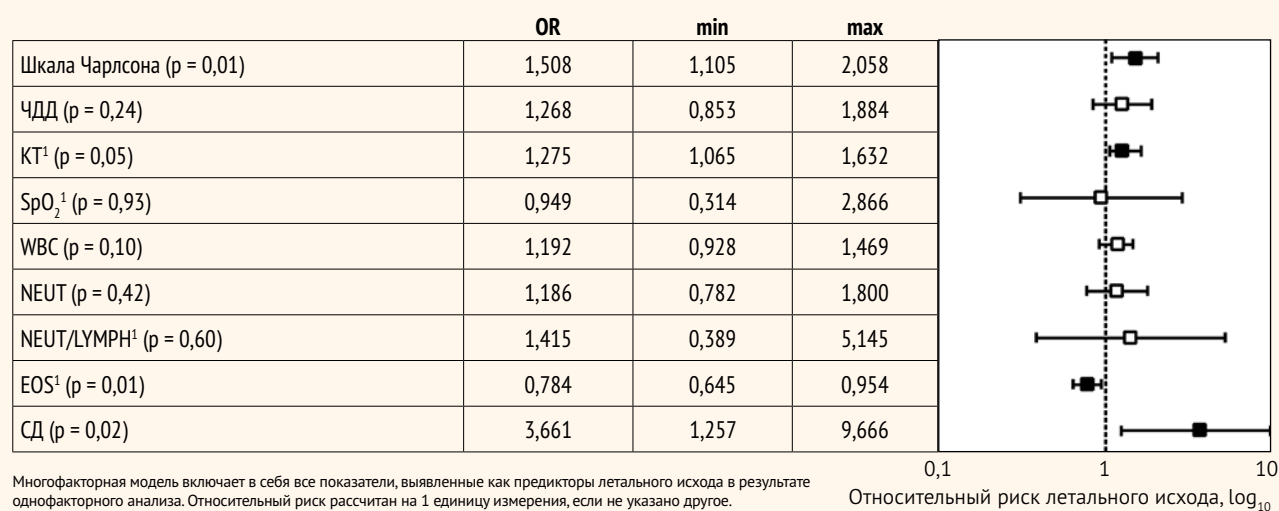
Многофакторная модель включает в себя все показатели, выявленные как предикторы летального исхода в результате однофакторного анализа. Относительный риск рассчитан на 1 единицу измерения, если не указано другое.

¹ Относительный риск рассчитан на 10 единиц измерения.

² Относительный риск рассчитан на 100 единиц измерения.

ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO₂ – насыщение крови кислородом; SpO₂/FiO₂ – индекс оксигенации; WBC – лейкоциты; NEUT – нейтрофилы; NEUT/LYMPH – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; EOS – эозинофилы; CRP – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ХСН (с) – хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции левого желудочка; OR – отношение шансов.

- **Рисунок 6.** Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на постгоспитальном этапе
 ● **Figure 6.** Factors associated with a high lethal outcome risk at the post-hospital stage



Многофакторная модель включает в себя все показатели, выявленные как предикторы летального исхода в результате однофакторного анализа. Относительный риск рассчитан на 1 единицу измерения, если не указано другое.

¹ Относительный риск рассчитан на 10 единиц измерения.

ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO₂ – насыщение крови кислородом; WBC – лейкоциты; NEUT – нейтрофилы; NEUT/LYMPH – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; EOS – эозинофилы; СД – сахарный диабет; OR – отношение шансов.

Также описано сохранение стойких симптомов через 3–3,5 мес. в 55% случаев [22], через 50 дней после выписки – в 62,5% случаев [23]. Однако в других исследованиях сообщалось о 68% случаев сохранения симптомов постко-

видного синдрома через 2 мес. [24] и о 87% – через 3 мес. [25]. По данным в основном одноцентровых исследований уровень 90-дневной постгоспитальной смертности колебался от 11% в Испании до 29% в Дании для всех

госпитализированных пациентов, 27% – в Швеции, 31% – в Бельгии, Франции, Швейцарии и 35% – в датском исследовании пациентов, получивших лечение в отделениях интенсивной терапии. Анализ более 100 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19 в США показал, что через 6 мес. после выписки частота повторной госпитализации в ту же больницу составляет 9% [25].

Y. Zhu et al. в своем исследовании показали, что в случае 167 тяжелобольных пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, было обнаружено, что пожилой возраст и тромбоцитопения среди прочего были значительными факторами риска 28-, 90- и 180-дневной летальности [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неблагоприятные исходы тяжелой формы COVID-19 у пожилых пациентов с БА включают в себя госпитальную и 90-дневную постгоспитальную летальность. Общими наиболее значимыми предикторами летальности являются индекс коморбидности и более низкий уровень эозинофилов. Госпитальная летальность дополнительно характеризуется более высоким соотношением нейтрофилов и лимфоцитов и пониженным содержанием общего белка; 90-дневная постгоспиталь-

ная летальность – объемом поражения легких по КТ и наличием сахарного диабета.

В нашем исследовании на госпитальном этапе тяжесть БА у пожилых пациентов ассоциируется с летальным исходом, в то время как статистически значимого влияния степени тяжести БА на 90-дневную постгоспитальную летальность не выявлено.

Значимую роль играют сопутствующие заболевания (их сочетание и количество) и особенности индивидуального ответа на воспаление (выраженность нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении, эозинопении и объем поражения легких). Однако взаимосвязь риска летального исхода у пожилых пациентов с БА и конкретными сопутствующими заболеваниями удалось выявить только в случае сочетания астмы с хронической сердечной недостаточностью на госпитальном этапе, с сахарным диабетом – после выписки из стационара.

Для более точной верификации факторов риска неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов на госпитальном этапе и после выписки из стационара нужны дальнейшие исследования на больших когортах пациентов.



Поступила / Received 05.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.11.2022

Принята в печать / Accepted 25.11.2022

Список литературы / References

1. Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A., Javed H., Junaid K., Abdalla A.E. et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833–1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
3. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
4. Eger K., Bel E.H. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? *Eur Respir J*. 2021;57(3):2004451. <https://doi.org/10.1183/13993003.04451-2020>.
5. Eggert L.E., He Z., Collins W., Lee A.S., Dhondalay G., Jiang S.Y. et al. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. *Allergy*. 2022;77(1):173–185. <https://doi.org/10.1111/all.14972>.
6. Skevaki C., Karsonova A., Karaulov A., Xie M., Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1295–1301. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.017>.
7. Butler M.W., O'Reilly A., Dunican E.M., Mallon P., Feeney E.R., Keane M.P., McCarthy C. Prevalence of comorbid asthma in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):334–335. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.061>.
8. Choi H.G., Wee J.H., Kim S.Y., Kim J.H., Il Kim H., Park J.Y. et al. Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean Disease Control and Prevention. *Allergy*. 2021;76(3):921–924. <https://doi.org/10.1111/all.14675>.
9. Avdeev S.N., Pozdnakova A.A., Gaynitdinova V.V., Chikina S.Y., Vlasenko A.E. Asthma in older adults with severe coronavirus disease 2019: Clinical outcomes and predictors of mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(2):213–215. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.016>.
10. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Байтимерова И.Б., Гнеушева Т.Ю. Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2022;32(2):151–161. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161>.
11. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Pozdnakova A.A., Vlasenko A.Y., Baytimmerova I.V., Gneusheva T.V. Asthma and COVID-19 in the elderly: course, survival, predictors of mortality. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):151–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161>.
12. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790–798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>.
13. Chhibi K.D., Patel G.B., Vu T.H.T., Chen M.M., Guo A., Kudlaty E. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):307–314.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>.
14. Lieberman-Cribbin W., Rapp J., Alpert N., Tuminello S., Taioli E. The Impact of Asthma on Mortality in Patients With COVID-19. *Chest*. 2020;158(6):2290–2291. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.575>.
15. Milanese M., Di Marco F., Corsico A.G., Rolla G., Sposato B., Chieco-Bianchi F. et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med*. 2014;108(8):1091–1099. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.016>.
16. Romero-Duarte Á., Rivera-Izquierdo M., Guerrero-Fernández de Alba I., Pérez-Contreras M., Fernández-Martínez N.F., Ruiz-Montero R. et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med*. 2021;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7>.
17. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные клинические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). М.; 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
18. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagненко S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Clinical Guidelines. Version 9 (10/26/2020)*. Moscow; 2020. 236 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
19. Coudroy R., Frat J.P., Girault C., Thille A.W. Reliability of methods to estimate the fraction of inspired oxygen in patients with acute respiratory failure breathing through non-rebreather reservoir bag oxygen mask. *Thorax*. 2020;75(9):805–807. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214863>.
20. James K.M., Peebles R.S.Jr, Hartert T.V. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):343–351. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.056>.
21. Choi Y.J., Park J.Y., Lee H.S., Suh J., Song J.Y., Byun M.K. et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2002226. <https://doi.org/10.1183/13993003.2022-2020>.

20. Romero-Duarte Á., Rivera-Izquierdo M., Guerrero-Fernández de Alba I., Pérez-Contreras M., Fernández-Martínez N.F., Ruiz-Montero R. et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7>.
21. Fernando S.M., McIsaac D.I., Rochwerf B., Bagshaw S.M., Muscedere J., Munshi L. et al. Frailty and invasive mechanical ventilation: association with outcomes, extubation failure, and tracheostomy. *Intensive Care Med.* 2019;45(12):1742–1752. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05795-8>.
22. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
23. Rosales-Castillo A., García de Los Ríos C., Mediavilla García J.D. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: importance of follow-up. *Med Clin (Barc).* 2021;156(1):35–36. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.001>.
24. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
25. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>.
26. Zhu Y., Zhang J., Li Y., Liu F., Zhou Q., Peng Z. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study. *PLoS ONE.* 2021;16(3):e0248671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248671>.

Информация об авторах:

Гайнитдинова Вилия Вилевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Позднякова Анна Алексеевна, врач-терапевт приемного отделения, Университетская клиническая больница № 4 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9125-1873>; pozdnikovaaaa@gmail.com

Власенко Анна Егоровна, к.т.н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; <https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>; vlasenkoanna@inbox.ru

Гнеушева Татьяна Юрьевна, ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6757-8961>; dr_tatjana@list.ru

Тер-Акопян Карен Арменович, студент 5-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4621-6689>; terkaren@mail.ru

Аллабердина Диана Ураловна, к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7158-6676>; dallaberдина@mail.ru

Information about the authors:

Viliya V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; ivv_08@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of Clinical Department, Research Institute for Pulmonology; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Anna A. Pozdnikova, General Practitioner of the Admissions Department, University Clinical Hospital No. 4 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9125-1873>; pozdnikovaaaa@gmail.com

Anna E. Vlasenko, Cand. Sci. (Tech.), Lecturer of the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Avenue, Novokuznetsk, 654005, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>; vlasenkoanna@inbox.ru

Tatiana Yu. Gneusheva, Assistant of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6757-8961>; dr_tatjana@list.ru

Karen A. Ter-Akopian, 5th Year Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4621-6689>; terkaren@mail.ru

Diana U. Allaberдина, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases with the course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7158-6676>; dallaberдина@mail.ru

Особенности патологии лимфоидного кольца глотки у детей в период пандемии COVID-19

А.В. Андрианов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1355-813X>, andrianov.w@mail.ru

М.В. Дроздова, <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, drozdova1504@yandex.ru

Ю.С. Преображенская, <https://orcid.org/0000-0001-8136-4057>, PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. Много лет одной из проблем в медицине, которая привлекала внимание специалистов из разных направлений медицины, была герпес-вирусная инфекция. Причин этому много: это и часто персистирующий характер течения, большое разнообразие клинических проявлений и путей передачи, множество органов-мишеней данной инфекции. Заболевание может протекать по-разному, имеет как бессимптомное, легкое, так и достаточно тяжелое течение. Для оториноларингологов наиболее актуальными и важными в связи с точкой приложения патологического процесса являются вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ) и герпес 6-го типа (ВПГ-6). С конца 2020 г. человечество столкнулось с новой, ранее не изученной вирусной инфекцией – новой коронавирусной инфекцией, и так же, как ранее изученная герпес-вирусная инфекция, COVID-19 имеет большое количество клинических проявлений и поражает огромное количество органов и систем органов.

Цель. Определить варианты взаимодействия между COVID-19 и герпес-вирусами (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6) у детей разного возраста с патологией лимфоидного кольца глотки.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 80 разного возраста детей с патологией лимфоидного кольца глотки, перенесших герпес-вирусную инфекцию и COVID-19.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования, полученные в ходе работы, согласуются с данными о том, что наличие лимфотропных вирусов у детей может быть основной причиной увеличения лимфоидной ткани. Наличие инфекционного агента запускает выработку макрофагов и ведет к клональной селекции Т- и В-клеток. Далее лимфоциты трансформируются в лимфобласты, которые способны к делению, и происходит их трансформация в плазматические и В-клетки памяти. В результате этого процесса происходит гипертрофия лимфоидной ткани и увеличивается ее реактивная активность.

Выводы. Перенесенный COVID-19 в легкой и бессимптомной форме у 55–65% детей дошкольного и школьного возраста может способствовать реактивации лимфотропных герпес-вирусов, прежде всего ВЭБ.

Ключевые слова: COVID-19, герпес-вирусная инфекция, лимфоидное кольцо глотки, пандемия, аденоиды

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи.

Для цитирования: Андрианов А.В., Дроздова М.В., Преображенская Ю.С. Особенности патологии лимфоидного кольца глотки у детей в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(23):330–334. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-330-334>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the pathology of the lymphoid ring of the pharynx in children during the COVID-19 pandemic

Aleksei V. Andrianov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1355-813X>, andrianov.w@mail.ru

Marina V. Drozdova, <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, drozdova1504@yandex.ru

Yuliya S. Preobrazhenskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8136-4057>, PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. For many years, one of the problems in medicine that attracted the attention of specialists from different areas of medicine was herpes virus infection. There are many reasons for this, including the often persistent nature of the course, a wide variety of clinical manifestations and routes of transmission, and many target organs of this infection. The disease can proceed in different ways, it has both asymptomatic, mild and rather severe course. For otorhinolaryngologists, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) and herpes virus 6 (HHV-6) are the most relevant and important in the context of the treated site of the pathological process. Since the end of 2020, humanity has faced a new, previously unexplored viral infection – a new coronavirus infection. And just like the previously studied herpes virus infection, COVID-19 has a large number of clinical manifestations and affects a huge number of organs and organ systems.

Aim. To determine the types of interplay between COVID-19 and herpesviruses (EBV, CMV, HHV-6) in children of different ages with abnormalities of the lymphoid ring of pharynx.

Materials and methods. In the course of the study, a comprehensive examination was carried out and the results of examination of children with pathology of the lymphoid ring of the pharynx who had herpes virus infection and COVID-19 were analyzed.

Results. The results of the study obtained in the course of the work are consistent with the data that the virus carrier. The presence of an infectious agent triggers the production of macrophages and leads to clonal selection of T and B cells. Further, lymphocytes are transformed into lymphoblasts, which are capable of division and their transformation into plasma and B-memory cells occurs. As a result of this process, hypertrophy of the lymphoid tissue occurs and its reactive activity increases. (persistent herpesvirus infection) is one of the important causes of lymphoid proliferation in children. The combination of antigenic load and immaturity of the immune system in children is accompanied by an increase in the activity of lymphoid tissue and its compensatory activity.

Conclusions. Past mild and asymptomatic COVID-19 can contribute to the reactivation of lymphotropic herpesviruses, first of all EBV, in 55-65% of children of preschool and school age.

Keywords: COVID-19, herpesvirus infection, lymphoid pharyngeal ring, pandemic, adenoids

Acknowledgements. The authors are grateful to the staff of the Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech.

For citation: Andrianov A.V., Drozdova M.V., Preobrazhenskaya Y.S. Features of the pathology of the lymphoid ring of the pharynx in children during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):330–334. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-330-334>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Герпес-вирусам в настоящее время принадлежит ведущая роль среди вирусных инфекций в инфекционной патологии человека, это объясняется широтой их распространения, многообразием клинических проявлений и путей передачи. Отмечается большая распространенность герпес-вируса в популяции: до 90% населения земли. Инфицированию подвержены, как правило, дети, далее герпес-вирусы переходят в спящее, или латентное, состояние, не размножаются и не продуцируют вирусные белки. Переход в активную форму происходит в результате постоянных (иммуносупрессия, иммунодефицит) или периодических (воспаление, перегрузки) факторов внешней среды [1, 2].

Проявления герпес-вирусов могут быть самыми различными, но вне зависимости от того, первичный это процесс или нет, характерна гепатоспленомегалия, геморрагический синдром и тромбоцитопатии, а также гипертрофия миндалин глоточного кольца у детей. В результате локализации вируса в лимфоидной ткани формируется острый или хронический лимфопролиферативный синдром [3, 4]. Герпес-вирусы пожизненно сохраняются в миндалинах, лимфатических узлах и В-лимфоцитах.

Небные и глоточная миндалины у детей считаются входными воротами для различных лимфотропных инфекционных агентов, которые могут сочетаться между собой [5–11]. В большинстве случаев в литературе авторами анализируется присоединение вторичной бактериальной флоры при наличии герпес-вирусной инфекции в различных стадиях активности.

С 2020 г. с появлением новой коронавирусной инфекции COVID-19 врачи различных специальностей изучают различные аспекты клинического течения заболевания. По данным литературы, у детей более характерны бес-

симптомные и легкие формы новой коронавирусной инфекции. P.I. Lee et al. в 2020 г. предположили, что причиной этого могут быть некоторые особенности детского возраста. Так, например, у детей реже встречаются хронические заболевания дыхательных путей, нет воздействия вредных факторов (курение, неблагоприятная экология), сохраняется врожденный иммунитет. Еще одной особенностью является работа ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) у детей, который является клеточным рецептором для вируса и помогает уменьшить повреждение легких [12].

В настоящее время одной из основных задач является анализ влияния COVID-19 на организм человека и его взаимодействие с другими инфекционными агентами, что и способствовало переоценке роли герпес-вирусов. По данным различных авторов, тяжелое течение COVID-19 у взрослых пациентов может быть связано с другими вирусными агентами (простым герпесом, вирусом Варицелла – Зостер, гриппа, кори, ВИЧ и др.) [13–18].

Известно, что ВЭБ, ЦМВ проявляют тропизм к эпителиальным клеткам носоглотки, инфицируемым преимущественно литически [19, 20]. Реагируя на антигены, миндалины лимфоэпителиального глоточного кольца подготавливают организм к оптимальным вариантам иммунного ответа. В ходе своей жизнедеятельности вирусный геном экспрессирует определенные группы генов и кодируемых ими белков, которые определяют жизненный цикл вируса в клетках, приводя к изменению их фенотипических свойств, трансформации. Трансформация клеток вызывает развитие определенных иммунопатологических реакций, приводящих к вирусиндуцированной иммуносупрессии. У лиц с иммунодефицитными состояниями различной этиологии, в т.ч. у ВИЧ-инфицированных, наблюдаются особо тяжелые, генерализованные формы герпес-вирусных инфекций [21–23].

В детском возрасте персистирующая лимфотропная герпес-вирусная инфекция (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 6-го типа) спо-

способствует развитию гипертрофии миндалин лимфоидного кольца глотки, что в дальнейшем может приводить к хирургическому лечению данной патологии [24].

В связи с пандемией COVID-19 встал вопрос о взаимоотношении лимфотропных герпес-вирусов, прежде всего ВЭБ, ЦМВ и ВПГ-6 и COVID-19, и, как результат этого взаимодействия, его проявлении при патологии лимфоидного кольца глотки у детей.

Цель. Определить варианты взаимодействия между COVID-19 и герпес-вирусами (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6) у детей разного возраста с патологией лимфоидного кольца глотки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ СПб НИИ ЛОР выполнено клинико-лабораторное исследование 80 детей в возрасте от 2 до 15 лет. По гендерному признаку дети распределились следующим образом: обследовано 59% мальчиков, 41% составили девочки.

Обследование детей проводилось в связи с жалобами на резкое ухудшение состояния со стороны миндалин лимфоидного кольца глотки в течение 1–3 мес. При лор-осмотре диагностирована гипертрофия небных и глоточной миндалин (2–3-й степени) с затруднением носового дыхания.

Среди пациентов были сформированы три группы, учитывая возраст:

- Первую группу составили 12 детей младшего возраста (от 1 года до 2 лет 11 мес.).
- Во вторую группу вошли 35 детей дошкольного возраста (от 3 лет до 6 лет 11 мес.).
- Третью группу составили 33 ребенка школьного возраста (от 7 до 15 лет).

Методы диагностики. Основными моментами, на которые прежде всего обращали внимание, были: наличие болей в горле, затруднение носового дыхания, повышение температуры, цефалгия, слабость, кардиалгия, артралгия, гепатолиенальный синдром, а также эпидемиологический анамнез – контакт с людьми, инфицированными COVID-19.

При общем осмотре определялась степень гипертрофии глоточной и небных миндалин, проводилась диагностика регионарных лимфатических узлов – их величина, подвижность, болезненность.

Лабораторная диагностика инфекций, помимо клинических признаков, включала серологические методы (иммуноферментный анализ (ИФА)), позволяющие выявить специфические антитела к ВЭБ (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG EBNA), к ЦМВ (IgM, IgG), к ВПГ-6 (IgM, IgG), к COVID-19 (SARS-CoV IgM, IgG). При оценке полученных результатов учитывался индекс авидности полученных антител, позволяющий определить их количество, а также силу ответа, который возрастает в ходе развития инфекционного процесса.

Для выявления ДНК (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6) или РНК (SARS-CoV) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для проведения ПЦР использовали кровь и соскоб слизистой задней стенки глотки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проявления заболевания отличались у детей разных возрастных групп. У детей школьного возраста (3-я группа) при реактивации ВЭБ, ГВЧ 6-го типа, по данным лабораторного обследования, были указания на рецидивирующие ангины, обострение хронического тонзиллита. У большинства (70%) отмечалось ухудшение общего самочувствия: наличие длительного субфебрилитета, слабости, артралгии. Дети школьного возраста чаще всего направлялись на консультативный прием с диагнозом «хронический тонзиллит, декомпенсированная форма» для решения вопроса о проведении тонзиллэктомии.

У детей дошкольного возраста (2-я группа) проявления заболевания были другими: в этой группе отмечены жалобы на затруднение носового дыхания, шейный лимфаденит, секреторный средний отит. Субфебрилитет и артралгии были менее выраженными. В 64% случаев пациенты ранее наблюдались инфекционистом с диагнозом «хроническая персистирующая герпес-вирусная инфекция».

У детей младшего возраста (1-я группа) также основными были жалобы на выраженное затруднение носового дыхания, лимфаденопатию. Ранее только единичные пациенты наблюдались инфекционистом после перенесенного инфекционного мононуклеоза.

Из 80 только 13 детей (16%) имели данные о перенесенном COVID-19, у большинства заболевание в анамнезе отсутствовало. Однако лабораторное подтверждение перенесенной ранее коронавирусной инфекции имели 60% пациентов.

По результатам ПЦР-диагностики вирусный геном (РНК SARS-CoV) в соскобе слизистой оболочки задней стенки глотки у обследованных детей не выявлен (табл. 1).

Наибольшее количество случаев с перенесенной инфекцией COVID-19 (антитела к SARS-CoV) определялось у детей младшего и школьного возраста (58, 70%) (табл. 2).

Низкоавидные антитела, свидетельствующие об относительно недавнем заражении герпес-вирусами или перенесенной реактивации, имели единичные пациенты младшего и дошкольного возраста (17, 20%). У детей школьного возраста (100% случаев) низкоавидные антитела отсутствовали (табл. 3).

● **Таблица 1.** Интерпретация серологических маркеров COVID-19 у детей разных возрастных групп

● **Table 1.** Interpretation of serological markers of COVID-19 in children of different age groups

Группа	Отрицательно	Наличие IgM	Наличие Ig M, IgG	Наличие IgG
Младший возраст, n = 12 детей (100%)	2 (16%)	0%	3 (25%)	7 (58%)
Дошкольный возраст, n = 35 (100%)	20 (57%)	0%	0%	15 (43%)
Школьный возраст, n = 33 (100%)	10 (30%)	0%	0%	23 (70%)

● **Таблица 2.** Серологические низкоавидные маркеры ВЭБ-, ЦМВ-, ГВЧ6-инфекций у детей разных возрастных групп

● **Table 2.** Serological low-avidity markers of EBV-, CMV-, HHV-6 infections in children of different age groups

Группа	ВЭБ IgG VCA	ЦМВ IgG	ГВ 6-го типа IgG
Младший возраст, n = 12	n = 2 (17%)	n = 2 (17%)	n = 2 (17%)
Дошкольный возраст, n = 35	n = 7 (20%)	n = 0	n = 0
Школьный возраст, n = 33	n = 0	n = 0	n = 0

● **Таблица 3.** Серологические маркеры ВЭБ-инфекции (стадия реактивация) у детей разных возрастных групп

● **Table 3.** Serological markers of EBV infection (reactivation stage) in children of different age groups

Возбудитель	Группа 1 n = 12 (%)	Группа 2 n = 35 (%)	Группа 3 n = 33 (%)
ВЭБ IgM VCA	0	n = 19 (55%)	n = 21 (65%)
ВЭБ IgG EA	0	55%	65%
ЦМВ IgM	0	0	0
ВГЧ 6-го типа IgM + IgG	0	n = 9 (25%)	n = 10 (30%)

При реактивации ВЭБ-инфекции у 40 обследованных детей (50%) были установлены антитела IgM и IgG к вирусному капсидному антигену и комплексу ранних антигенов.

Реактивация инфекционного процесса, связанная с вирусом Эпштейна – Барр, встречалась у 55% детей дошкольного и у 65% школьного возраста.

Обращает внимание наличие реактивации ВГЧ 6-го типа у детей дошкольного и школьного возраста в 25–30% случаев.

Полученные данные согласуются с мнением авторов о том, что ковид может быть механизмом, запускающим

в организме человека переход ВЭБ из латентного состояния в активную форму. При этом пролиферация вируса Эпштейна – Барр у детей в органы, имеющие лимфоидную ткань, может сопровождаться развитием ВЭБ-ассоциированного лимфопролиферативного синдрома [23].

Однако ранее проведенные работы были выполнены с привлечением взрослого контингента. Собственные результаты показали, что у детей дошкольного и школьного возраста более чем половина имела маркеры реактивации ВЭБ-инфекции.

Таким образом, перенесенный COVID-19 в легкой и бессимптомной форме у детей может способствовать реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции, прежде всего ВЭБ-инфекции.

Нарушение соотношения CD4+ и CD8+-Т-клеток, возможно, является причиной перехода герпес-вирусной инфекции в активную форму, т. к. в организме заболевшего COVID-19 происходят изменения иммунного статуса. Хотя, по данным некоторых авторов, переход герпес-вирусной инфекции в активную форму может происходить в организме пациента за счет внешних повреждающих факторов, без вовлечения иммунной системы и, соответственно, возможны разные варианты терапии [25–28].

ВЫВОДЫ

Таким образом, перенесенный COVID-19 в легкой и бессимптомной форме у 55–65% детей дошкольного и школьного возраста может способствовать реактивации лимфотропных герпес-вирусов, прежде всего ВЭБ. Пролиферация вируса Эпштейна – Барр в образования носоглотки и глотки сопровождается гипертрофией небных и глоточной миндалин с увеличением их реактивной активности.

Поступила / Received 18.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2022
Принята в печать / Accepted 06.12.2022

Список литературы / References

- Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. *РМЖ*. 2018;8(1):39–45. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Gerpessvirusnye_infekcii_cheloveka_klinicheskie_osobennosti_ivozmoghnosti_terapii.
- Shchubelko R.V., Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Human herpesvirus infections: clinical features and possibilities of therapy. *RMJ*. 2018;8(1):39–45. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Gerpessvirusnye_infekcii_cheloveka_klinicheskie_osobennosti_ivozmoghnosti_terapii.
- Шабров А.В., Горбачева И.А., Фоминых Ю.А., Сычева Ю.А., Донская О.С., Куликова Ю.Р. Герпетическая инфекция в оториноларингологии как фактор полиморбидности. *Российская оториноларингология*. 2021;20(2):65–77. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>.
- Shabrov A.V., Gorbacheva I.A., Fominykh Yu.A., Sycheva Yu.A., Donskaya O.S., Kulikova Yu.R. Herpetical infection in otorhinolaryngology as a factor of polymorbidity. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(2):65–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>.
- Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(2):55–62. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.55-62>.
- Solomai T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaya E.V. COVID-19 and the risk of reactivation of herpesvirus infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2021;11(2):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.55-62>.
- Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Применение ультразвукового исследования в диагностике хронического лимфопролиферативного синдрома у детей младшего возраста. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):48–54. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-48-54>.
- Drozдова M.V., Larionova S.N., Tyrnova E.V. Application of ultrasound examination in the diagnostics of ENT-organs chronic lymphoproliferative syndrome in the young children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(6):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-48-54>.
- Sharifipour S., Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein–Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New Microbes New Infect.* 2020;34(1):101–113. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100641>.
- Cui J., Yan W., Xu S., Wang Q., Zhang W., Liu W. Anti-Epstein–Barr virus antibodies in Beijing during 2013–2017: What we have found in the different patients. *PLoS ONE*. 2018;13(5):56–113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193171>.
- Beader N., Kolaric B., Slađanac D., Tabain I., Vilibić-Čavlek T. Seroepidemiological Study of Epstein–Barr Virus in Different Population Groups in Croatia. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(2):86–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29431301>.
- Smatti M.K., Yassine H.M., Abu Odeh R., Al Marawani A., Taleb S.A., Althani A.A., Prevalence and molecular profiling of Epstein–Barr virus (EBV) among healthy blood donors from different nationalities in Qatar. *PLoS ONE*. 2017;12(12):105–111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189033>.
- Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Пульнова Н.Л. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций. *Пермский медицинский журнал*. 2021;38(1):46–63. <https://doi.org/10.17816/pmj38146-63>.

- Solomai T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Veselovsky P.A., Pulnova N.L. Features of changes in the parameters of the immune status of persons with active and latent forms of herpesvirus infections. *Perm Medical Journal*. 2021;38(1):46–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj38146-63>.
10. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762–1769. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.
 11. Шабалдина Е.В., Замараев Р.Ю., Ахтямов Д.Р., Деева Н.С., Горшкова С.В., Шабалдин А.В. Роль родительских и персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):63–76. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-63-76>.
 12. Shabaldina E.V., Zamaraev R.Yu., Akhtyamov D.R., Deeva N.S., Gorshkova S.V., Shabaldin A.V. The role of parental and personal risk factors in formation of hypertrophy of the pharyngeal tonsil in children of early and preschool age. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(1):63–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-63-76>.
 13. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):371–372. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>.
 14. Gu H., Xie Z., Li T. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016;6:19840. <https://doi.org/10.1038/srep19840>.
 15. Matsubara H., Konishi T., Saito K., Naito A., Sugisawa J., Nakayama S. et al. Zoster duplex in a patient with influenza A and bacterial superinfection. *J Dermatol*. 2020;47(1):32–33. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15099>.
 16. Pereiro T., Lourido T., Rico J., Valdés L. Influenza Virus, Herpes Simplex Virus and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in an Immunocompetent Patient. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(3):159–160. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.005>.
 17. Li C., Li Y., Yang Y., Wang J., Zhu C., Tang S. The Detection and Characterization of Simplex Virus Type 1 in Confirmed Cases. *Sci Rep*. 2019;9(1):127–185. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48994-5>.
 18. Rathore S.K., Dwibedi B., Pati S.S., Panda S., Panda M., Sabat J. An Investigation on the Coinfection Measles and HSV-1 in Hospitalized Acute Encephalitis Syndrome Patients in Eastern India. *Neurol India*. 2019;67(5):1358–1359. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.271247>.
 19. Anaedobe C.G., Ajani T.A. Co Simplex Virus Type 2 and HIV Infections among Pregnant Women in Ibadan, Nigeria. *J Glob Infect Dis*. 2019;11(1):19–24. <https://doi.org/10.4103/jgid.jgid.56.18>.
 20. Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Кузовков В.Е., Тырнова Е.В. Влияние герпесвирусной инфекции на послеоперационный период при кохлеарной имплантации у детей. *Российская оториноларингология*. 2019;18(6):53–58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-6-53-58>.
 21. Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V., Kuzovkov V.E., Tyrnova E.V. The effect of herpes virus infection on the postoperative period during cochlear implantation in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(6):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-6-53-58>.
 22. Егоров В.И., Мустафаев Д.М., Кочнева А.О., Комарова Ж.Е. Новая коронавирусная инфекция в практике врача-оториноларинголога. *Российская оториноларингология*. 2020;19(4):8–12. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-8-12>.
 23. Egorov V.I., Mustafayev D.M., Kochneva A.O., Komarova Zh.E. New coronavirus infection in the practice of an otorhinolaryngologist. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(4):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-8-12>.
 24. Красножен В.Н., Цыплаков Д.Э., Покровская Е.М. Иммуноморфологические особенности хронических аденоидитов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(1):12–20. https://doi.org/10.33848/folio_r23103825-2021-27-1-12-20.
 25. Krasnozhenn V.N., Tsyplakov D.E., Pokrovskaya E.M. Immunomorphological features of chronic adenoiditis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(1):12–22. (In Russ.) https://doi.org/10.33848/folio_r23103825-2021-27-1-12-20.
 26. Машкова Т.А., Чиркова И.И., Ямшиков О.Н., Ревякин И.Ю., Ершова В.А., Пудовкин А.А. Эндогенная интоксикация при хронической патологии глотки у детей. *Российская оториноларингология*. 2021;20(3):94–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-94-10>.
 27. Mashkova T.A., Chirkova I.I., Yamshchikov O.N., Revyakin I.Yu., Ershova V.A., Pudovkin A.A. Endogenous intoxication in chronic pharyngeal pathology in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(3):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-94-10>.
 28. Симбирцев А.С. (ред.). *Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта*. СПб.: Диалог; 2022. С. 404–457.
 29. Simbircev A.S. (ed.). *Immunotherapy in the practice of an ENT doctor and therapist*. St Petersburg: Dialog; 2022, pp. 404–457. (In Russ.)
 30. Ахтямов Д.Р., Шабалдина Е.В., Гришова С.В., Апалько С.В., Шабалдин А.В. Иммуномодулирующий эффект аденоидотомии у детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и повторяющимися назофарингитами. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):27–41. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-27-41>.
 31. Akhtyamov D.R., Shabaldina E.V., Grivtsova S.V., Apalko S.V., Shabaldin A.V. Immunomodulatory effect of adenotomy in children of early and preschool age with high degrees of pharyngeal tonsil hypertrophy and recurrent nasopharyngitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(1):27–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-27-41>.
 32. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762–1769. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.
 33. Huang W., Berube J., McNamara M., Saksena S., Hartman M., Arshad T. Lymphocyte subset counts in COVID-19 Patients: a meta-analysis. *Cytometry*. 2020;97(8):772–776. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24172>.
 34. Mehta S.K., Bloom D.C., Plante I., Stowe R., Feiveson A.H., Renner A. Reactivation of Latent Epstein-Barr Virus: A Comparison after Exposure to Gamma, Proton, Carbon, and Iron Radiation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2961. <https://doi.org/10.3390/ijms19102961>.
 35. Карпищенко С.А., Баранская С.В. Особенности терапии воспалительных заболеваний глотки и гортани. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(3):113–121. Режим доступа: <https://www.foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2022/02/13.pdf>.
 36. Karpishchenko S.A., Baranskaya S.V. Features of therapy of inflammatory diseases of the pharynx and larynx. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(3):113–121. (In Russ.) Available at: <https://www.foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2022/02/13.pdf>.

Информация об авторах:

Андрянов Алексей Владимирович, младший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; andrianov.w@mail.ru

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, заведующая отделением реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; drozdova1504@yandex.ru

Преображенская Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики и лечения нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksei V. Andrianov, Junior Researcher of the Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; andrianov.w@mail.ru

Marina V. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Head of the Department of Reconstructive Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; drozdova1504@yandex.ru

Yuliya S. Preobrazhenskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Diagnosis and Treatment of Hearing Disorders, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Повторные госпитализации пациентов с COVID-19: причины, особенности, исходы

О.Н. Потанина¹, С.А. Айрапетян¹, С.О. Мазуренко^{1,2,✉}, dr_mazurenko@mail.ru, В.В. Стрижелецкий^{1,2}, Л.С. Пальчикова², Н.А. Теплякова², Л.Г. Ермолаева¹, Ю.М. Гомон^{2,3}, Н.Ю. Семиголовский¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

² Городская больница Святого Георгия; 194291, Россия, Санкт-Петербург, Северный проезд, д. 1

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Введение. В среднем каждый десятый пациент, прошедший стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции (COVID-19), будет госпитализирован снова. На сегодняшний день причины повторного поступления и характеристика данных случаев представлены недостаточно полно.

Цель. Выполнить анализ случаев повторной госпитализации пациентов, перенесших COVID-19, для выявления причин повторного поступления, особенностей клинической картины и данных обследования, а также исходов лечения.

Материалы и методы. Исследование выполнено ретроспективно на основе электронных историй болезни Санкт-Петербургской городской больницы Святого Великомученика Георгия. Критерии включения: 1) наличие двух или более госпитализаций в течение 2020–2021 гг.; 2) новая коронавирусная инфекция, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции во время первой госпитализации или в течение 14 дней до нее, и/или выявление при первичной компьютерной томографии изменений в легких, с высокой вероятностью связанных с COVID-19. Указанным критериям соответствовали 102 пациента.

Результаты. В 85% случаев причиной повторного поступления стали симптомы респираторной инфекции; в 13% – тромботические события (тромбоз легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз глубоких вен нижних конечностей); 12% – выраженный болевой синдром различных локализаций; 11% – инфекционно-воспалительные процессы; 9% – антибиотик-ассоциированная диарея; 5% – фибрилляция предсердий и реже другие патологии. У пациентов с респираторными симптомами обнаруживались большая степень дыхательной недостаточности, увеличение объема пораженной легочной ткани и повышение содержания различных маркеров воспаления в крови при сравнении с данными первичного обследования. В 9% повторная госпитализация закончилась летальным исходом.

Выводы. Ведущей причиной повторного стационарного лечения пациентов с COVID-19 являются симптомы реактивации инфекции с рядом показателей, свидетельствующих о большей тяжести данной «второй волны» заболевания. Требуются дальнейшие исследования для выработки оптимальных рекомендаций для уменьшения риска повторного стационарного лечения.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, последствия COVID-19, постковидный синдром, повторные госпитализации, реактивация

Для цитирования: Потанина О.Н., Айрапетян С.А., Мазуренко С.О., Стрижелецкий В.В., Пальчикова Л.С., Теплякова Н.А., Ермолаева Л.Г., Гомон Ю.М., Семиголовский Н.Ю. Повторное стационарное лечение пациентов с COVID-19: причины, особенности, исходы. *Медицинский совет.* 2022;16(23):335–342. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-335-342>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hospital readmissions of patients with COVID-19: causes, features, outcomes

Olga N. Potanina¹, Samvel A. Ayrapetyan¹, Sergey O. Mazurenko^{1,2,✉}, dr_mazurenko@mail.ru, Valery V. Strizheletsky^{1,2}, Ludmila S. Palchikova², Natalya A. Teplyakova², Larisa G. Ermolaeva¹, Iuliia M. Gomon^{2,3}, Nikita Yu. Semigolovskii¹

¹ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² St George City Hospital; 1, Severny Proezd, St Petersburg, 194291, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. On average, 10% of patients hospitalized due to new coronavirus infection (COVID-19) will be readmitted. To date, the reasons for readmission and the characteristics of these cases are not fully presented.

The aim of the study was to analyze readmissions of COVID-19 patients to identify the causes of readmission, clinical features, examination data and treatment outcomes.

Materials and methods. The study was performed retrospectively by using electronic records of the medical cases of the St. Petersburg City Hospital of St. George. Inclusion criteria: 1) the presence of two or more hospitalizations during 2020–2021;

2) COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction within 14 days before or during the first hospitalization, or the detection of changes in the lungs with a high probability associated with COVID-19 during primary computed tomography. One hundred and two people met the specified criteria.

Results. In 85% of cases, the cause of re-admission was symptoms of respiratory infection; in 13% – thrombotic events (pulmonary embolism, acute cerebrovascular accident, deep vein thrombosis of the lower extremities); 12% – severe pain syndrome of various localizations; 11% – infectious and inflammatory processes; 9% – antibiotic-associated diarrhea; 5% – atrial fibrillation and less often other pathologies. Patients with respiratory symptoms had a high degree of respiratory failure, an increase in the volume of affected lung tissue and an increase in the content of various markers of inflammation in the blood when compared with the data of the initial examination. Nine percent of patients died during hospitalization.

Conclusions. The leading cause of repeated inpatient treatment of COVID-19 patients were symptoms of reactivation of the infection with a number of indicators of a greater severity of this “second wave” of the disease. Further studies are required to reduce the risk of repeated inpatient treatment.

Keywords: SARS-CoV-2, novel coronavirus infection, consequences of COVID-19, post-COVID syndrome, hospital readmissions, reactivation

For citation: Potanina O.N., Ayrapetyan S.A., Mazurenko S.O., Strizheletsky V.V., Palchikova L.S., Gomon Iu.M., Ermolaeva L.G., Teplyakova N.A. Hospital readmissions of patients with COVID-19: causes, features, outcomes. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):335–342. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-335-342>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, к сентябрю 2022 г. в мире зарегистрировано более 597 млн подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19), из них более 19 млн – в Российской Федерации¹. Сообщается об относительно низкой доле больных, которым требуется госпитализация, – 2,6–3,8% при инфицировании штаммом дельта и 0,9–1,9% при преобладании в популяции штамма омикрон [1, 2]. Однако с учетом количества заболевших данные относительные показатели скрывают за собой огромное число мужчин и женщин, которым потребовалось стационарное лечение за время пандемии.

Метаанализы выполненных исследований показали, что в течение года после выписки в среднем 9–10% перенесших COVID-19 поступают в стационар повторно [3, 4]. Данный показатель варьировал от 4–5% во Франции, Испании, Южной Корее, Бразилии до 13–15% в Германии, Великобритании, Греции [3, 4]. При этом более 85% повторных госпитализаций случаются в течение месяца после выписки [4, 5]. Мужской пол, принадлежность к старшим возрастным группам, ожирение и ряд сопутствующих хронических заболеваний, глюкокортикоидная терапия и некоторые данные лабораторных исследований ассоциированы с повышенным риском повторного стационарного лечения [3, 6–11]. В исследованиях, где большинство включенных в анализ пациентов были мужчинами и/или старческого возраста, были получены наибольшие значения удельного веса повторных госпитализаций – 20–27% [8, 12, 13]. 17% пациентов, проходивших лечение по поводу COVID-19 в апреле – июне 2020 г. в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова г. Москвы и выписанных, снова были госпитализированы в течение 12 мес. наблюдения [14].

Сообщается, что респираторные симптомы, связанные с COVID-19, являются лидирующей причиной повторных

госпитализаций. В меньшей доле случаев при повторном поступлении диагностируются декомпенсация хронической сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, аритмии, различные тромбозы, бактериальные инфекции, пневмоторакс, диарея, нарушение функции почек, неврологические нарушения, сепсис, кровотечения, тошнота и рвота [3, 6, 8, 9, 12, 15–18].

Согласно анализу баз данных более 800 стационаров Соединенных Штатов Америки, летальность при повторной госпитализации была существенно меньше, чем при первичном стационарном лечении новой коронавирусной инфекции (15 против 0,1% соответственно) [19]. О меньшем различии между летальностями сообщили другие исследователи: 19% в результате первой и 9% в результате второй госпитализации [18]. Полученные результаты можно объяснить тем, что наиболее уязвимые пациенты не доживают до повторной госпитализации. Однако, согласно другому ретроспективному исследованию, 23% повторных госпитализаций закончились смертью пациента [16]. По данным H. Perazzo et al., 27% впервые поступивших в стационар субъектов с COVID-19 скончались, из повторно же госпитализированных умерли 33% [20].

Относительное количество пациентов, которым требуется повторная госпитализация, может зависеть от множества факторов: времени наблюдения, тяжести первичной вирусной инфекции, критериев окончания первичного стационарного периода, проведенного и продолженного на амбулаторном этапе лечения, возраста и пола пациентов, сопутствующих заболеваний и др. Вышеперечисленным объясняется необходимость проведения исследований, анализирующих случаи повторных госпитализаций, в разных странах и в различных лечебных учреждениях внутри страны, для выработки в дальнейшем оптимальных локально-специфических рекомендаций для максимального уменьшения риска повторного попадания в стационар. Столкнувшись с проблемой повторных госпитализаций в Санкт-Петербургской городской больнице Святого Великомученика Георгия [21],

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>.

научный коллектив больницы и Санкт-Петербургского государственного университета принял решение о проведении собственного исследования.

Цель исследования – проанализировать случаи повторной госпитализации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию во время первичного стационарного лечения, выявить причины повторного поступления, раскрыть особенности клинической картины и исходы повторного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения данного ретроспективного исследования были использованы электронные базы данных Санкт-Петербургской городской больницы Святого Великомученика Георгия.

Критериями включения стали:

1) наличие двух или более госпитализаций в течение 2020–2021 гг.;

2) положительный результат исследования методом полимеразной цепной реакции на генетический материал возбудителя COVID-19 со слизистой оболочки ротоглотки/носоглотки во время первой госпитализации или в течение 14 дней до нее или выявление при первой госпитализации по данным компьютерной томографии изменений в легких, с высокой вероятностью указывающих на наличие новой коронавирусной инфекции (CO-RADS 4-5).

Указанным критериям соответствовали 102 пациента (58 мужчин и 44 женщины).

Критериями для окончания стационарного лечения было все из нижеперечисленного: стойкое улучшение клинической картины, нормализация температуры тела ($<37,0^{\circ}\text{C}$), отсутствие дыхательной недостаточности (SpO_2 на воздухе $>95\%$) и уровень лейкоцитов в крови более $3,0 \times 10^9/\text{л}$.

Для статистической обработки результатов использовалась программа Statistica v. 11. Анализ нормальности распределения производился с помощью критерия Шапиро – Уилка. Так как большинство анализируемых данных имели ненормальное распределение, результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me и IQR). Сравнение значений между госпитализациями производилось с помощью критерия Уилкоксона (для количественных данных) и критерия Мак – Немара (для качественных данных). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди включенных в анализ пациентов было чуть больше мужчин (56,9%), чем женщин (43,1%), большинство в возрасте 51–80 лет (69,4%), с такими сопутствующими заболеваниями, как гипертоническая болезнь (65,7%), хроническая сердечная недостаточность (29,4%), ишемическая болезнь сердца (20,6%), сахарный диабет 2-го типа (16,7%) (табл. 1).

С 14 апреля 2020 г. по 11 октября 2021 г. пациенты были впервые госпитализированы в больницу Святого Георгия. Во всех случаях (102 чел.) была диагностирована

● **Таблица 1.** Основные характеристики изучаемой совокупности ($n = 102$)

● **Table 1.** Main characteristics of the target population ($n = 102$)

Возраст, медиана (IQR)*, лет	68,0 (57,0–76,0)
Распределение по возрасту	
• 20–50 лет	13 (12,9%)
• 51–80 лет	71 (69,4%)
• более 80 лет	18 (17,7%)
Мужчин, чел.	58 (56,9 %)
Женщин, чел.	44 (43,1 %)
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Гипертоническая болезнь	67 (65,7%)
Ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения)	21 (20,6%)
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная и постоянная формы)	14 (13,7%)
Хроническая сердечная недостаточность	30 (29,4%)
Бронхиальная астма	6 (5,9%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	3 (2,9%)
Желчнокаменная болезнь (в том числе холецистэктомия в анамнезе)	16 (15,7%)
Мочекаменная болезнь	5 (8,1%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	6 (5,9%)
Сахарный диабет тип 2	17 (16,7%)
Хронический вирусный гепатит С	4 (3,9%)
ВИЧ-инфекция	3 (2,9%)
Системное заболевание соединительной ткани	4 (3,9%)
Онкологическое заболевание	3 (4,8%)

*IQR – межквартильный интервал.

новая коронавирусная инфекция, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции у 69 (67,4%) лиц при первичном обследовании и 41 (40,2%) человека при повторной госпитализации ($p = 0,374$). По результатам компьютерной томографии в 90,3% случаев была выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, в 6,5% – односторонняя пневмония, в 3,2% – изменений органов дыхания не было обнаружено.

Лечение пациентов выполнялось согласно официальным рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, действовавших на момент нахождения пациента в стационаре.

Продолжительность первого и повторного стационарных эпизодов значимо не различалась (Me 11 (IQR 7,0–15,0) и 10 (IQR 7,0–14,0) дней соответственно, $p = 0,141$). Медиана интервала между госпитализациями составила 4,5 (IQR 1,0–9,0) дня. В большинстве случаев (72 человека, 70,6%) пациенты повторно поступали в стационар в течение недели после выписки. Только 6 человек (5,9%) были повторно приняты в стационар по прошествии более 14 дней (диапазон 15–51 день).

Большинство (87 человек, 85,3%) пациентов, повторно поступивших в стационар, предъявляли жалобы на ухуд-

шение кашля, одышку, слабость или на повышение температуры тела, что могло быть симптомами реактивации инфекции («второй волны»), следствием бактериальной суперинфекции или реинфекции (повторного инфицирования) (табл. 2).

При сравнении результатов лабораторных исследований крови у данных пациентов обнаружено небольшое снижение концентрации гемоглобина при повторном поступлении. Также выявлено увеличение количества лейкоцитов за счет нейтрофилов, СОЭ, содержания ферритина. Объем пораженной легочной ткани по данным компьютерной томографии так же был немного больше при повторном исследовании (табл. 3). У пациентов с симптомами респираторной инфекции при повторном поступлении выявлялась более тяжелая дыхательная недостаточность, чем при первичной оценке. Половина впервые госпитализированных имела нормальные значения насыщения крови кислородом, у 37,9% результаты соответствовали дыхательной недостаточности I ст.,

у 13,8% – II ст. При повторной оценке только 21,9% имели нормальные результаты пульсоксиметрии, у большинства (58,6%) была диагностирована дыхательная недостаточность I ст., у 19,5% – II ст. (табл. 3).

Также при повторном поступлении у 13 человек (12,7%) были диагностированы острые сосудистые катастрофы (острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения). Объем поражения легких по результатам первичной компьютерной томографии (Me 28 (20,0–32,0%)) в данной группе сопоставим с таковым результатом у пациентов с симптомами респираторной инфекции. Все 13 человек во время первичной госпитализации получали прямые антикоагулянты. Примечательно высокое значение концентрации D-димеров при повторном поступлении (1610,0 (621,0–3700,0) нг/мл) при сравнении с таковым при первой госпитализации (610,0 (430,0–3,000)), однако различия статистически не значимы, видимо, из-за малого размера выборки

● **Таблица 2.** Причины повторной госпитализации

● **Table 2.** Causes for hospital readmissions

Причины повторной госпитализации	Количество пациентов*, чел. (%) (n = 102)	Интервал между госпитализациями, дни	Летальные исходы, чел. (%)
Симптомы респираторной инфекции	87 (85,3%)	1–51	6 (5,9%)
Тромбозы и тромбозмболии	13 (12,7%)	1–51	4 (3,9%)
тромбозмболия легочной артерии	7 (6,9%)	1–27	4 (3,9%)
острое нарушение мозгового кровообращения	4 (3,9%)	1–51	-
острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей	2 (2,0%)	1–3	-
Выраженный болевой синдром	12 (11,7%)	1–15	1 (1,0%)
обострение дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника	6 (5,9%)	1–13	-
симптомы «острого живота» без последующего обнаружения хирургического заболевания	4 (3,9%)	1–15	1 (1,0%)
боли за грудиной, без электрокардиографических и лабораторных признаков ишемии миокарда	2 (2,0%)	1,12	-
Инфекционно-воспалительные процессы	11 (10,8%)	1–27	2 (2,0%)
инфекционный эндокардит	2 (2,0%)	1,27	1 (1,0%)
рожистое воспаление нижней конечности	2 (2,0%)	1,5	1 (1,0%)
острый серозный синовит крупного сустава	2 (2,0%)	9,20	-
обострение желчнокаменной болезни	2 (2,0%)	1,9	-
постинъекционный абсцесс подкожной клетчатки	1 (1,0%)	4	-
острый гнойный артрит крупного сустава	1 (1,0%)	10	-
острый аппендицит	1 (1,0%)	1	-
Антибиотик-ассоциированная диарея	9 (8,8%)	1–14	1 (1,0%)
Пароксизм фибрилляции предсердий	5 (4,9%)	1–15	1 (1,0%)
Почечная колика, вызванная миграцией камня в мочеточник	2 (2,0%)	1,8	-
Другие причины	2 (2,0%)	1,2	-
спонтанный пневмоторакс	1 (1,0%)	1	-
генерализованные судороги неясной этиологии	1 (1,0%)	2	-

*Некоторые пациенты имели несколько причин для повторной госпитализации.

● **Таблица 3.** Сравнение данных обследования пациентов, первично и повторно госпитализированных в связи с симптомами респираторной инфекции (n = 87)

● **Table 3.** Comparison of examination findings of patients, who have been initially and repeatedly hospitalized due to symptoms of a respiratory tract infection (n = 87)

Параметр	При первичном поступлении	При повторном поступлении	p
Аксиллярная температура, °C	36,9 (36,3–37,5)	36,7 (36,3–37,3)	0,075
Поражение легких по данным компьютерной томографии, Me (IQR)	30,0 (20,0–40,0)%	36,0 (24,0–48,5)%	0,019
<i>Дыхательная недостаточность (по данным пульсоксиметрии)</i>			
Отсутствует (0)	42 (48,3%)	19 (21,9%)	0,002
Легкая (I)	33 (37,9%)	51 (58,6%)	0,551
Средней степени (II)	12 (13,8%)	17 (19,5%)	0,001
<i>Результаты лабораторных исследований крови, Me (IQR)</i>			
Гемоглобин, г/л	134,0 (119,0–148,0)	127,0 (114,0–139,0)	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,3 (4,6–8,4)	8,0 (5,8–10,5)	0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,0 (2,7–6,6)	5,6 (4,2–7,9)	0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,0 (0,7–1,7)	1,2 (0,8–1,6)	0,751
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	192,0 (135,0–252,0)	228,0 (167,0–285,0)	0,013
СО ₂ , мм/ч	15,0 (6,0–27,0)	25,0 (13,0–40,0)	0,001
С-реактивный белок, мг/г	46,2 (13,9–123,3)	62,5 (16,9–124,0)	0,302
Ферритин, мкг/л	344,4 (182,8–925,6)	548,2 (259,8–1170,5)	0,010
D-димеры, нг/мл	610,0 (313,5–2045,0)	776,0 (405,0–1640,0)	0,824

(p = 0,767). Данные других лабораторных исследований сопоставимы с результатами пациентов с респираторными симптомами. В описанной группе в наибольшей доле случаев повторная госпитализация закончилась летальным исходом – 4 человека.

Двенадцать человек (11,7%) были повторно госпитализированы в стационар с выраженным болевым синдромом (боли в поясничной области, за грудиной, в области живота). В последующем было диагностировано обострение дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника, в части случаев причина болей осталась невыясненной. Симптомы были купированы. В одном случае пациентка поступила в стационар с подозрением на «острый живот», была диагностирована тромбоэмболия легочной артерии, ставшая причиной смерти. Хирургической патологии органов брюшной полости по результатам вскрытия не обнаружено.

У 11 человек (10,8%) имелись различные патологии (табл. 2) инфекционно-воспалительной природы. Вовлеченность легочной паренхимы по результатам компьютерной томографии у данных пациентов была значимо ниже при повторной оценке (40,0 (24,0–42,0) против 32,0 (20,0–36,0)%, p = 0,043). При повторном поступлении регистрировались высокие значения маркеров, повышаю-

щихся при воспалительном процессе: С-реактивного белка 110,1 (54,7–164,5) мг/г, ферритина 1142,9 (793,6–1474,5) мкг/л, D-димеров 1288,0 (390,0–3700,0) нг/мл, но данные значения значимо не отличались от таковых при первичном обследовании. Все пациенты данной группы при первичной госпитализации получали антибактериальную терапию (амоксциллин, цефтриаксон, кларитро/азитромицин, левофлоксацин, ванкомицин), 8 человек получали глюкокортикоиды внутривенно.

На диарею, расцененную лечащим врачом как антибиотик-ассоциированную, при повторном поступлении жаловались 9 человек (8,8%). Все 9 человек получали антибактериальные препараты при первичном лечении (цефтриаксон, азитромицин, левофлоксацин). У одного пациента на фоне антибиотик-ассоциированной диареи развилась гипопроотеинемия с асцитом и выраженными отеками.

Пароксизм фибрилляции предсердий был выявлен при повторной госпитализации у 5 человек (4,9%), в 2 случаях данная аритмия была бессимптомной, 3 пациента жаловались на слабость, головокружение, эпизоды потери сознания.

В одном случае причиной повторной госпитализации стал эпизод впервые возникших генерализованных судорог. В ходе обследования были обнаружены гипокальциемия и гипомagnesия, концентрация тиреотропного и паратиреоидного гормонов находились в пределах нормы. После восстановления электролитного баланса судороги прекратились. Дальнейшее обследование было рекомендовано выполнить после выписки из стационара.

Всего в 9 случаях (8,8%) результатом повторной госпитализации стал летальный исход. Непосредственными причинами смерти по результатам патологоанатомического исследования стали: тромбоэмболия легочной артерии (4 человека), декомпенсация легочно-сердечной недостаточности на фоне интоксикации (5 человек). Остальные пациенты (93 человека, 91,2%) были выписаны в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить наблюдение и лечение по месту жительства. Дальнейшая судьба данных людей не отслеживалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, возобновление или ухудшение симптомов респираторной инфекции стали наиболее частой причиной повторного поступления (в 85% случаев), при этом выявлялись учащение и утяжеление дыхательной недостаточности. В данной работе не представляется возможным однозначно различить причины этого ухудшения: реактивация инфекции (рецидив), бактериальная суперинфекция или реинфекция (повторное инфицирование). Так как большинство повторных госпитализаций случилось в течение недели после выписки, наиболее оправданно говорить о реактивации («второй волне») заболевания. Полученные результаты сравнимы с опубликованными ранее исследованиями, где сообщается, что дыхательная недостаточность [9, 16, 22, 23], кашель и лихорадка [24], «рецидив» коронавирусной инфекции и ее легочные осложнения [5] являются наиболее часты-

ми поводами для повторного поступления в стационар получавших ранее лечение по поводу COVID-19.

У пациентов с респираторными симптомами при повторном поступлении обнаруживалось увеличение объема поражения легких по данным компьютерной томографии в среднем на 6%, ухудшение дыхательной недостаточности, увеличение концентрации в крови маркеров воспаления (лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, ферритина). Описанные находки могут быть следствием прогрессирования инфекции после периода «мнимого благополучия» на фоне противовоспалительной терапии (нестероидные и стероидные противовоспалительные средства), когда больной был выписан. Однако содержание С-реактивного белка изменилось незначительно, что может быть следствием попадания в данную группу пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, которые также жалуются на слабость и одышку, и не всегда возможно разграничить вирусную инфекцию и данный синдром при анализе электронных историй болезни. Декомпенсация сердечной недостаточности как один из поводов для повторной госпитализации была отмечена в ряде публикаций с удельным весом от 3–4 [12, 25] до 10% случаев [15]. Тенденция к развитию анемии, вероятно, является следствием длительно текущего инфекционного заболевания, нежелательным явлением лекарственной терапии.

У 13% повторно поступивших пациентов были диагностированы острые сосудистые события (различные тромбозы и тромбоземболии), возможно, связанные с ранним прекращением антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения. В этой группе наиболее часто повторная госпитализация заканчивалась летальным исходом. В ряде исследований также сообщается о тромботических событиях как причинах повторного поступления [6, 15, 16, 9]: тромбоземболия легочной артерии выявлялась в 10% [16], венозные тромбозы – в 5%, ишемический инсульт – в 1% случаев [6].

На боли высокой интенсивности при повторном поступлении жаловались 12% больных. Описаны клинические случаи болей в поясничной области, грудной клетке и других локализаций как поводы для повторной госпитализации после лечения COVID-19 [16, 22, 24, 26]. Сообщается, что более половины пациентов, перенесших данную инфекцию, испытывали боли различных локализаций возможно вследствие повышенного уровня тревоги и депрессии [27]. Также причиной усиления болей скелетного происхождения могла быть и системная воспалительная реакция, приводящая к обострению дегенеративно-воспалительных заболеваний позвоночника и других суставов.

В нашем исследовании 11% пациентов, повторно принятых в лечебное учреждение, имели различные инфекционно-воспалительные заболевания различных органов и тканей. По данным многоцентрового ретроспективного исследования, выполненного в Испании, причиной повторной госпитализации в 3% случаев были инфекции мочевыводящих путей, в 2% – интраабдоминальные инфекции [6]. Согласно исследованию V. Moreno-Torres et al., у 9% пациентов с COVID-19 за время госпитализации были диагностированы различные бактериальные инфек-

ции, включая интраабдоминальные и кожи, и мягких тканей [28]. Активации бактериальной флоры в различных органах и тканях могут способствовать лечению основного заболевания (иммуносупрессивные препараты и антибиотики), общее тяжелое состояние и многие другие факторы.

Согласно проведенному нами анализу, у 9% повторно госпитализированных была диагностирована антибиотик-ассоциированная диарея. По данным литературы, повторные госпитализации в единичных случаях происходят вследствие развития острого гастроэнтерита, *Clostridium difficile* ассоциированного колита [6, 10, 23, 29]. Исследование, в ходе которого осуществлялось наблюдение за пациентами, выписанными из стационара после COVID-19, показало, что 22% жалуются на персистирующую диарею, а наличие диареи после выписки существенно увеличивает риск повторной госпитализации [7]. При этом примерно половина пациентов, повторно поступающих в стационар по поводу инфекций (пневмония, инфекция мочевыводящих путей, симптомы острой респираторной вирусной инфекции), сообщают о наличии у них жидкого частого стула [7]. Возможно, антибиотик-ассоциированная диарея является недооцененным фактором, вносящим значимый вклад в частоту и в причины повторного направления в стационар. При этом на первый план зачастую могут выходить явления сопутствующей патологии.

Фибрилляция предсердий как причина повторного поступления имела у 6% включенных в наш анализ. Полагают, что аритмии являются результатом непосредственного повреждения вирусом проводящей системы сердца, гипоксии, воспаления, эндотелиальной дисфункции и катехоламинового шторма [30]. По данным других исследователей, аритмия была диагностирована при повторном поступлении у 2% больных [6], фибрилляция предсердий была обнаружена у 4% госпитализированных с COVID-19 [31].

В нашем наблюдении медиана периода между первичной и повторной госпитализацией составила 4,5 дня. Схожие результаты (4–5 дней) получены исследователями в Соединенных Штатах Америки [16, 18, 22], немного большие – в других исследованиях: 6 дней [15], 7–8 дней [6, 11, 19, 24]. Короткий интервал между госпитализациями может говорить о том, что ведущими причинами повторного поступления являются текущая инфекция и ее краткосрочные последствия.

ВЫВОДЫ

Большинство пациентов, поступивших на повторное лечение, после первичной госпитализации по поводу новой коронавирусной инфекции, относились к старшей возрастной группе, в которой преобладали мужчины. Основными причинами повторной госпитализации были симптомы прогрессирующей респираторной инфекции, дыхательной недостаточности и тромботические осложнения (тромбоземболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз глубоких вен нижних конечностей), выраженный болевой синдром различного происхождения, инфекционно-воспалительные процессы, ассо-

цированная с лечением антибиотиками диарея, пароксизмы фибрилляции предсердий. В 9% случаев повторная госпитализация закончилась летальным исходом, причиной которого были сосудистые и тромботические катастрофы. Полученные в нашем исследовании данные согласуются с результатами, опубликованными другими центрами. Можно предположить, что более жесткий контроль продол-

жения терапии на амбулаторном этапе и более широкое использование центров реабилитации для пациентов, перенесших COVID-19, могут сократить число повторных госпитализаций и смертельных исходов.



Поступила / Received 09.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 03.10.2022

Принята в печать / Accepted 05.10.2022

Список литературы / References

- Menni C., Valdes A.M., Polidori L., Antonelli M., Penamakuri S., Nogal A. et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0).
- Català M., Coma E., Alonso S., Andrés C., Blanco I., Antón A. et al. Transmissibility, hospitalization, and intensive care admissions due to omicron compared to delta variants of SARS-CoV-2 in Catalonia: A cohort study and ecological analysis. *Front Public Health*. 2022;(10):961030. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.961030>.
- Akbari A., Fathabadi A., Razmi M., Zarifian A., Amiri M., Ghodsi A., Vafadar Moradi E. Characteristics, risk factors, and outcomes associated with readmission in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;(52):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.12.012>.
- Ramzi Z.S. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;(51):267–279. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.059>.
- Haji Aghajani M., Miri R., Sistanizad M., Toloui A., Madani Neishaboori A., Pourhoseingholi A., Asadpoordezaki Z. et al. Risk factors of readmission in COVID-19 patients; a Retrospective 6-Month Cohort Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2022;(10):48. <https://doi.org/10.22037/aaem.v10i1.1514>.
- Ramos-Martínez A., Parra-Ramírez L.M., Morrás I., Carnevali M., Jiménez-Ibañez L., Rubio-Rivas M. et al. Frequency, risk factors, and outcomes of hospital readmissions of COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):13733. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93076-0>.
- Freire M.P., Oliveira M.S., Magri M., Tavares B.M., Marinho I., Nastro A. et al. Frequency and factors associated with hospital readmission after COVID-19 hospitalization: the importance of post-COVID diarrhea. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;(77):100061. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100061>.
- Günster C., Busse R., Spoden M., Rombey T., Schillinger G., Hoffmann W. et al. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0255427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255427>.
- Verna E.C., Landis C., Brown R.S., Mospan A.R., Crawford J.M., Hildebrand J.S. et al. Factors associated with readmission in the United States following hospitalization with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2022;74(10):1713–1721. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab464>.
- Kirkegaard C., Falcó-Roget A., Sánchez-Montalvá A., Valls Á., Clouet D., Campos-Varela I. et al. Incidence and risk factors for early readmission after hospitalization for SARS-CoV-2 infection: results from a retrospective cohort study. *Infection*. 2022;50(2):371–380. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01662-1>.
- Green H., Yahav D., Eliakim-Raz N., Karny-Epstein N., Kushnir S., Shochat T. et al. Risk-factors for re-admission and outcome of patients hospitalized with confirmed COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):17416. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96716-7>.
- Donnelly J.P., Wang X.Q., Iwashyna T.J., Prescott H.C. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVID-19 in a large multihospital system. *JAMA*. 2021;325(3):304–306. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21465>.
- Moestrup K.S., Reekie J., Zucco A.G., Jensen T.O., Jensen J.U.S., Wiese L. et al. Readmissions, post-discharge mortality and sustained recovery among patients admitted to hospital with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2022;ciac639. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac639>.
- Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Андреев Е.Ю., Воронина В.П. и др. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра TARGET-BIP). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4912. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4912>.
- Lukyanov M.M., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Pulin A.A., Andreenko E.Yu., Voronina V.P. et al. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4912. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4912>.
- Parra L.M., Cantero M., Morrás I., Vallejo A., Diego I., Jiménez-Tejero E. et al. Hospital readmissions of discharged patients with COVID-19. *Int J Gen Med*. 2020;(13):1359–1366. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S275775>.
- Yeo I., Baek S., Kim J., Elshakh H., Voronina A., Lou M.S. et al. Assessment of thirty-day readmission rate, timing, causes and predictors after hospitalization with COVID-19. *J Intern Med*. 2021;290(1):157–165. <https://doi.org/10.1111/joim.13241>.
- Drewett G.P., Chan R.K., Jones N., Wimalaswaran H., Howard M.E., McDonald C.F. et al. Risk factors for readmission following inpatient management of COVID-19 in a low-prevalence setting. *Intern Med J*. 2021;51(5):821–823. <https://doi.org/10.1111/imj.15218>.
- Choi J.J., Contractor J.H., Shaw A.L., Abdelghany Y., Frye J., Renzetti M. et al. COVID-19-related circumstances for hospital readmissions: a case series from 2 New York City hospitals. *J Patient Saf*. 2021;17(4):264–269. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000870>.
- Lavery A.M., Preston L.E., Ko J.Y., Chevinsky J.R., DeSisto C.L., Pennington A.F. et al. Characteristics of hospitalized COVID-19 patients discharged and experiencing same-hospital readmission – United States, march–august 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(45):1695–1699. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6945e2>.
- Perazzo H., Cardoso S.W., Ribeiro P., Moreira R., Coelho L.E., Jalil E.M. et al. In-hospital mortality and severe outcome after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. *Lancet Reg Health Am*. 2022;(11):100244. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100244>.
- Потанина О.Н., Айрапетян С.А., Мазуренко С.О., Стрижелецкий В.В., Теплякова Н.А., Ермолаева Л.Г. и др. Случаи повторной госпитализации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2021;16(1):348–357. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47669177>.
- Potanina O.N., Ayrapetyan S.A., Mazurenko S.O., Strizheletskii V.V., Teplyakova N.A., Ermolaeva L.G. et al. Readmission cases of COVID-19 patients. *Zdorov'e – Osnova Chelovecheskogo Potentsiala: Problemy i Puti ikh Resheniya*. 2021;16(1):348–357. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47669177>.
- Somani S.S., Richter F., Fuster V., De Freitas J.K., Naik N., Sigel K. et al. Characterization of patients who return to hospital following discharge from hospitalization for COVID-19. *J Gen Intern Med*. 2020;35(10):2838–2844. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06120-6>.
- Atalla E., Kalligeros M., Giampaolo G., Mylona E.K., Shehadeh F., Mylonakis E. Readmissions among patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13700. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13700>.
- Durmus E., Guneyisu F. Evaluation of re-hospitalized COVID-19 patients in a hospital. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(12):1690–1695. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.12.1690>.
- McAlister F.A., Dong Y., Chu A., Wang X., Youngson E., Quinn K.L. et al. The risk of death or unplanned readmission after discharge from a COVID-19 hospitalization in Alberta and Ontario. *CMAJ*. 2022;194(19):666–673. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202072>.
- Uyaroglu O.A., Başaran N.Ç., Özişik L., Düzman G.T., Eroğlu İ., Şahin T.K. et al. Thirty-day readmission rate of COVID-19 patients discharged from a tertiary care university hospital in Turkey: an observational, single-center study. *Int J Qual Health Care*. 2021;33(1):mzaa144. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzaa144>.
- Şahin T., Ayyıldız A., Gencer-Atalay K., Akgün C., Özdemir H.M., Kuran B. Pain symptoms in COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(4):307–312. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001699>.
- Moreno-Torres V., de Mendoza C., de la Fuente S., Sánchez E., Martínez-Urbistondo M., Herráiz J. et al. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2022;17(2):431–438. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02824-7>.
- Тимофеева А.А., Шульпекова Ю.О., Нечаев В.М., Схиртладзе М.Р. Инфекция *Clostridium difficile* у пациентов с COVID-19. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(3):68–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-68-73>.
- Timofeeva A.A., Shulpekova Yu.O., Nechaev V.M., Skhirtladze M.R. Clostridium difficile infection in a COVID-19. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(3):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-68-73>.
- Schmid A., Petrovic M., Akella K., Paredy A., Velavan S.S. Getting to the heart of the matter: myocardial injury, coagulopathy, and other potential cardiovascular implications of COVID-19. *Int J Vasc Med*. 2021;2021:6693895. <https://doi.org/10.1155/2021/6693895>.
- Maloberti A., Giannattasio C., Rebora P., Occhino G., Ughi N., Rizzo J. et al. Incident Atrial fibrillation incidence in SARS-CoV-2 patients. *Biomedicine*. 2022;10(8):1940. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10081940>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Мазуренко С.О.

Написание текста – Потанина О.Н.

Сбор и обработка материала – Стрижелецкий В.В., Айрапетян С.А., Пальчикова Л.С., Теплякова Н.А., Ермолаева Л.Г., Гомон Ю.М.

Обзор литературы – Мазуренко С.О.

Анализ материала – Семиголовский Н.Ю.

Редактирование – Стрижелецкий В.В., Семиголовский Н.Ю.

Contribution of authors:

Study concept and design – Sergey O. Mazurenko

Text development – Olga N. Potanina

Collection and processing of material – Valery V. Strizheletsky, Samvel A. Ayrapetyan, Ludmila S. Palchikova, Natalya A. Teplyakova,

Larisa G. Ermolaeva, Yuliya M. Gomon

Literature review – Sergey O. Mazurenko

Material analysis – Nikita Yu. Semigolovskii

Editing – Valery V. Strizheletsky, Nikita Yu. Semigolovskii

Информация об авторах:

Потанина Ольга Николаевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9; <https://orcid.org/0000-0003-3718-3018>; potaninaon@gmail.com

Айрапетян Самвел Артурович, студент медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9; <https://orcid.org/0000-0001-9239-4294>; ayrapetyan.samvel23@yandex.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9; главный терапевт, Городская больница Святого Георгия; 194291, Россия, Санкт-Петербург, Северный проезд, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Стрижелецкий Валерий Викторович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9; главный врач, Городская больница Святого Георгия; 194291, Россия, Санкт-Петербург, Северный проезд, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>; strival@mail.ru

Пальчикова Людмила Сергеевна, заведующий терапевтическим отделением, Городская больница Святого Георгия; 194291, Россия, Санкт-Петербург, Северный проезд, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7113-0641>; mila-naumova-92@mail.ru

Теплякова Наталья Александровна, заведующий клинико-экспертным отделением, Городская больница Святого Георгия; 194291, Россия, Санкт-Петербург, Северный проезд, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8114-9821>; april-1966@mail.ru

Ермолаева Лариса Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-5040-6768>; larerm@mail.ru

Гомон Юлия Михайловна, к.м.н., врач клинический фармаколог, Городская больница Святого Георгия; 194291, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-1738-8385>; gomonmd@yandex.ru

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Information about the authors:

Olga N. Potanina, Postgraduate Student, Department of Internal diseases propedeutics, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3718-3018>; potaninaon@gmail.com

Samvel A. Ayrapetyan, Student of Medical Faculty, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9239-4294>; ayrapetyan.samvel23@yandex.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Therapist, St George City Hospital; 1, Severny Proezd, St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Valery V. Strizheletsky, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Physician, St George City Hospital; 1, Severny Proezd, St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>; strival@mail.ru

Ludmila S. Palchikova, Head of the therapeutics Department, St George City Hospital; 1, Severny Proezd, St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7113-0641>; mila-naumova-92@mail.ru

Natalya A. Teplyakova, Head of the Clinical Expert Department, St George City Hospital; 1, Severny Proezd, St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8114-9821>; april-1966@mail.ru

Larisa G. Ermolaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal diseases propedeutics, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5040-6768>; larerm@mail.ru

Yuliya M. Gomon, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, St. George City Hospital, 194291, Russia, St. Petersburg, Severny Proezd, 1; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1738-8385>; gomonmd@yandex.ru

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Особенности предоперационной диагностики хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей раннего возраста

М.В. Дроздова, <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, drozdova1504@yandex.ru

С.Н. Ларионова, <https://orcid.org/0000-0002-8118-9639>, larionova33@rambler.ru

Е.В. Тырнова, <https://orcid.org/0000-0002-8421-0499>, 7101755@mail.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. Для определения тактики ведения хронического лимфопролиферативного синдрома (ХЛПС) у детей раннего возраста необходимо всестороннее обследование. Большую роль в этиологии гипертрофии лимфоидных образований глотки играет герпесвирусная инфекция (ГВИ).

Цель. Оценить результаты предоперационной диагностики ХЛПС у детей раннего возраста.

Материалы и методы. У 96 пациентов от 1 года до 3 лет 11 мес. с лимфопролиферативным синдромом более 3–6 мес. выполнены эндоскопия, отомикоскопия, импедансометрия, ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи и органов брюшной полости, серологические и молекулярно-генетические анализы маркеров вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в крови, ПЦР в соскобах глоточной миндалины.

Результаты и обсуждение. В клинической картине у детей с ХЛПС младшего возраста преобладали жалобы на затруднение носового дыхания, храп у 42% детей, повторные отиты у 58%, проявления астеновегетативного и интоксикационного синдромов и частые ОРВИ у 70% пациентов. Выявлена высокая степень инфицированности детей младшей возрастной группы: ВГЧ-6 – в 87%, ЦМВ – в 63%, ВЭБ – в 46% случаев, высокая активность инфекционного процесса у 31% пациентов по всем трем ГВИ, чаще по ВЭБ – у 27%. У 83% пациентов выявлено сочетание двух или трех ГВИ. При инструментальном обследовании высокая степень гипертрофии миндалин носоглотки (аденоидные вегетации 2–3-й степени – 67% и 3-й степени – 18%, в сочетании с гипертрофией небных миндалин – 27% случаев), увеличение лимфоузлов шеи более 16 мм, в том числе пакеты лимфоузлов у 28% детей младшей возрастной группы и реактивная гепатоспленомегалия у 17,7% обследованных.

Заключение. Для определения тактики ведения ХЛПС у детей раннего возраста важна совокупная оценка степени выраженности лимфопролиферативного синдрома по клинической картине и инструментальным методам исследования (эндоскопия носоглотки, ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи и брюшной полости) в сочетании с иммунологическими данными и характеристикой стадии активности инфекционного процесса герпесвирусной этиологии.

Ключевые слова: аденоиды, дети, лимфопролиферативный синдром, диагностика, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа

Для цитирования: Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Особенности предоперационной диагностики хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2022;16(23):343–348. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-343-348>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of preoperative diagnosis of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children

Marina V. Drozdova, <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, drozdova1504@yandex.ru

Sofya N. Larionova, <https://orcid.org/0000-0002-8118-9639>, larionova33@rambler.ru

Elena V. Tyrnova, <https://orcid.org/0000-0002-8421-0499>, 7101755@mail.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. To determine the tactics of management of chronic lymphoproliferative syndrome in young children, a comprehensive examination is necessary. Herpesvirus infection (HVI) plays an important role in the etiology of hypertrophy of lymphoid formations of the pharynx.

Purpose. To evaluate the results of preoperative diagnosis of chronic lymphoproliferative syndrome in children in early childhood.

Materials and methods. In 96 patients aged 1 to 3 years 11 months with lymphoproliferative syndrome more than 3–6 months, endoscopy, otomicroscopy, impedance, ultrasound examination of abdominal organs, cervical and submandibular lymph nodes, serological and molecular genetic analyses of markers of EBV, CMV, HCV-6 in the blood; PCR in pharyngeal tonsil scrapings were performed.

Results and discussion. The clinical picture in children with chronic lymphoproliferative syndrome of younger age was dominated by complaints of difficulty in nasal breathing, snoring in 42% of children, recurrent otitis in 58%, manifestations of astheno-vegetative and intoxication syndromes and frequent acute respiratory viral infections in 70% of patients. A high degree of infection of children of the younger age group was revealed – HCV-6 in 87%, CMV in 63% of children, 46% – EBV. And high activity of the infectious process in 31% of patients for all three GVI, more often for EBV in 27%. A combination of two or three GVI was detected in 83% of patients. During instrumental examination, a high degree of hypertrophy of the nasopharyngeal tonsils (adenoid vegetations of 2–3 degrees – 67% and 3 degrees – 18%, combined with hypertrophy of the palatine tonsils in 27% of cases), an increase in neck lymph nodes of more than 16mm, including lymph node packs in 28% of younger children and reactive hepatosplenomegaly in 17.7% of patients.

Conclusion. To determine the tactics of management of chronic lymphoproliferative syndrome in young children, it is important to assess the severity of lymphoproliferative syndrome according to the clinical picture and instrumental research methods (nasopharyngeal endoscopy, ultrasound examination of neck and abdominal lymph nodes) in combination with laboratory data and characteristics of the stage of activity of the infectious process of herpesvirus etiology.

Keywords: adenoid, children, lymphoproliferative syndrome, diagnostics, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus type 6

For citation: Drozdova M.V., Larionova S.N., Tyrnova E.V. Features of preoperative diagnosis of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(23):343–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-343-348>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофия глоточной и небных миндалин при хроническом лимфопролиферативном синдроме (ХЛПС) остается наиболее распространенной причиной обращения к хирургу-оториноларингологу у детей раннего возраста для решения вопроса о плановом оперативном лечении. В этиологии гипертрофии лимфоидных образований глотки большую роль играет герпесвирусная инфекция (ГВИ), первичное инфицирование которой также происходит в этом возрасте и сопровождается повторными респираторными заболеваниями [1, 2]. Период раннего детства (с 1 года до 3 лет 11 мес.) отмечается в материалах VII конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (1965). На этот период приходится увеличение социальных контактов ребенка, а также часто первый пик обращаемости детей к врачу-оториноларингологу. Основными жалобами при хронической патологии лимфаденоидного кольца глотки являются затруднение носового дыхания, повторные воспалительные заболевания, отиты, в том числе со снижением слуха и задержкой речевого развития ребенка. Центральное значение для определения тактики ведения детей раннего возраста имеет всестороннее предоперационное обследование.

Цель исследования – оценить результаты предоперационной диагностики (эндоскопической, клинко-иммунологической и ультразвуковой) ХЛПС у детей раннего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 96 детей раннего возраста из числа обратившихся в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи для решения вопроса о необходимости проведения хирургической санации в области лимфоглоточного кольца.

Критерии включения в исследование были следующими:

- возраст от 1 года до 3 лет 11 мес.;
- ХЛПС с гипертрофией глоточной и (или) небных миндалин;
- шейная лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов шейной группы);
- длительность заболевания не менее 3–6 мес.

У всех пациентов проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотр лор-органов по общепринятой методике, эндоскопия носоглотки с использованием ринофиброскопа Karl Storz, отомикроскопия, тимпанометрия (акустическая импедансометрия, импедансметр Madzen), стандартные лабораторные исследования крови и мочи. Верификация диагноза ГВИ осуществлялась серологическими исследованиями с определением специфических антител классов IgM и IgG к антигенам цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), к ядерному (NA), вирусному капсидному (VCA) и комплексу ранних (EA) антигенов вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) в количественном иммуноферментном анализе (ИФА), а также молекулярно-генетические методы (ПЦР – полимеразная цепная реакция) для выявления вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в лимфоцитах крови. С целью определения локализации, формы, контуров, размеров, структуры лимфатических узлов проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) шейных и подчелюстных лимфатических узлов, а также органов брюшной полости с помощью ультразвукового сканера Alpinion E-cube 15.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки и глотки у детей раннего возраста проявлялась затруднением носового дыхания, появлением храпа во время сна, в том числе с синдромом постоянного и (или) периодического ночного обструктивного апноэ у 42,7% детей. Затяжные,

чаще инфекционные [3–5] риниты у 76% детей младшего возраста также приводили к выраженному затруднению носового дыхания. 58,3% пациентов предъявляли жалобы на повторные отиты, постоянное или периодическое снижение слуха, у 54,1% выявлена патология среднего уха с регистрацией тимпанограмм типа В и С. Проявления астеновегетативного и интоксикационного синдромов (субфебрилитет, снижение аппетита (вплоть до дефицита массы тела в 12,5% случаев), нарушение сна, потливость, утомляемость, эмоциональная лабильность) присутствовали у 69,8% пациентов. В анамнезе у 93,7% обследованных детей имелись указания на обострения хронического воспалительного процесса в области лимфоглоточного кольца 4 и более раз в год, 8,3% детей имели указания на ранее перенесенный инфекционный мононуклеоз и наблюдались инфекционистом. 91,6% детей раннего возраста посещали детские дошкольные учреждения первый или второй год.

При эндоскопическом обследовании гипертрофия аденоидов 2-й степени выявлена у 14,5% детей, большинство детей имели гипертрофию 2–3-й (67,7%) и 3-й (аденоидные вегетации, занимающие весь просвет носоглотки – 17,7%) степени. Сочетание гипертрофии небных миндалин с гипертрофией аденоидов встречалось в 27% случаев.

У 92,7% детей до 4 лет по результатам ИФА и ПЦР-диагностики обнаружены маркеры ГВИ (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6). В результате комплексного серологического и молекулярно-генетического обследования установлено отсутствие ВЭБ-инфицирования у 52 (54,2%) детей с ХЛПС. В 45,8% случаев (44 ребенка) определялись серологические маркеры острой и хронической ВЭБ-инфекции (табл. 1).

Лимфопролиферативный синдром (ЛПС) у 27% детей, направленных для решения вопроса о хирургическом лечении, обусловлен активной фазой ВЭБ-инфекции (первичная инфекция, ранняя паст-инфекция (ранняя реконвалесценция), реактивация хронической инфекции).

У 2 детей в крови обнаружены ДНК вируса и антитела острой фазы – IgM VCA. Надо отметить, что у них отсутствовали признаки острого воспалительного процесса (не было гиперемии зева, выраженного аденоидита, температуры, сыпи), преобладали жалобы на затруднение носового дыхания, появившийся храп во сне, вялость. Необходимо отметить, что активная фаза ВЭБ-инфекции у данных пациентов сопровождалась высокими титрами IgG к ЦМВ, и инфицирование ВЭБ-инфекцией было вторичным. У 6 детей младшего возраста на фоне присутствия в крови IgG NA (маркера перенесенной инфекции) также наблюдались маркеры острого процесса: выявлялись ДНК вируса в крови и IgM VCA с IgG EA, была установлена фаза реактивации. Пациенты в стадии первичной инфекции и реактивации были направлены к инфекционисту для получения специфического лечения.

Только у 18 (18,75%) детей раннего возраста наблюдались изолированно IgG NA, однако следует отметить, что у половины этих детей определялись высокие титры к NA, что является свидетельством неоднократной реактивации инфекционного процесса. В анамнезе у данной группы детей отмечаются затяжные аденоидиты и тонзиллиты,

● **Таблица 1.** Инфицирование вирусом Эпштейна – Барр детей раннего возраста

● **Table 1.** Epstein-Barr viral exposure of young children

Стадия ВЭБ-инфекции	Количество детей		Маркер					
	n	%	ПЦР крови	ПЦР слюны	IgM VCA	IgG EA	IgG VCA	IgG NA
Первичная инфекция	2	2,0	2	1	2	0	0	0
Реактивация	6	6,2	2	4	5	2	0	6
Ранняя паст-инфекция	18	18,8	0	12	0	9	19	18
Поздняя паст-инфекция	18	18,8	0	5	0	0	0	18
Нет инфекции	52	54,2	0	0	0	0	0	0
Всего	96	100,0	4	23	7	11	21	38

Примечание. ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр; ПЦР – полимеразная цепная реакция; NA – ядерный антиген; VCA – вирусный капсидный антиген; EA – ранний антиген; IgM – иммуноглобулин М; IgG – иммуноглобулин G.

● **Таблица 2.** Инфицирование цитомегаловирусом детей раннего возраста

● **Table 2.** Cytomegalovirus exposure of young children

Стадия ЦМВ	Количество детей		Маркер			
	n	%	ПЦР крови	ПЦР слюны	IgM	IgG
Реактивация	7	8,3	3	5	4	7
Носительство	53	55,2	0	16	0	53
Нет инфекции	35	36,5	0	0	0	0
Всего	96	100,0	3	21	4	60

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; ПЦР – полимеразная цепная реакция; IgM – иммуноглобулин М; IgG – иммуноглобулин G.

в том числе повторные ангины у 8 пациентов в сочетании с выраженной лимфаденопатией. У 1/3 детей обнаружены антитела низкой avidности, что является следствием недавнего инфицирования или реактивации, которая только закончилась. Еще у 18 детей высокие титры IgG NA встречались в сочетании с высокими титрами IgG VCA, что говорит о недавней активности инфекционного процесса, у них была установлена ранняя паст-инфекция (ранняя реконвалесценция).

У 63,5% детей раннего возраста в крови присутствовали антитела классов IgM и IgG к ЦМВ, что позволило охарактеризовать стадии инфекционного процесса как первичную инфекцию, реактивацию, вирусоносительство (табл. 2). При вирусоносительстве у 39 детей обнаружены высокоавидные антитела класса IgG, что исключало активную фазу заболевания. У 14 детей низкоавидные IgG свидетельствовали о недавней активности ЦМВ-инфекции. Для анамнеза этих пациентов характерны частые респираторные инфекции с выраженной гипертрофией лимфоидных образований глотки, а также стоматиты и сиалоадениты, длительный субфебрилитет. У 7 (8,3%) чел. выявлены маркеры ЦМВ-инфекции, свидетельствующие

о ее реактивации: отмечались как IgM, так и IgG, а также положительная ПЦР крови у 3 пациентов.

Серологические маркеры – IgG ВГЧ-6 у выявлены у 83 детей (86,5%) раннего возраста с ЛПС (табл. 3). У 41 пациента была верифицирована ДНК ЦМВ в слюне, в стадии реактивации – у 11 пациентов (11,5%) в крови, у 8 пациентов – активная стадия ВГЧ-6 сочеталась с инфицированностью ЦМВ или ВЭБ-инфекцией.

Обнаруженные патогены, как правило, встречались в комбинации – 83,3%: самое частое сочетание – ВГЧ-6 и ЦМВ – 26,8%, ЦМВ и ВЭБ – 13,5%, сочетание ГВИ трех типов встречалось в 23,9% случаев. Всего у 16,6% детей младшего возраста встречалась моноинфекция (чаще всего это носительство ВГЧ-6 – 12,5%).

Суммарно по трем ГВИ активность инфекционного процесса (рисунок) наблюдалась у 31% пациентов, чаще по ВЭБ-инфекции – у 27% детей, у 11,5% – ВГЧ-6, у 8,3% – ЦМВ. При этом у 14,6% детей (по трем ГВИ) наблюдались реактивации вирусов из латентного состояния в активные формы, т. е. одновременно выявлялись маркеры острой и перенесенной ранее инфекции – стадия реактивации. Помимо выраженной гипертрофии аденоидов и небных миндалин, клиническая картина данных пациентов дополнялась мононуклеозоподобным синдромом с увеличением шейных лимфатических узлов, печени, селезенки, затяжным тонзиллофарингитом, лимфоцитозом в крови.

У всех пациентов наблюдалось увеличение лимфатических узлов шейной группы (подчелюстных, затылочных, передне- и заднешейных). Детальный анализ частоты клинических признаков и данных инструментальных обследований, связанных с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки при ХЛПС в зависимости от степени выраженности лимфаденопатии, был выполнен нами ранее [6]. При УЗИ у 28,1% пациентов размер лимфатического узла был более 16 мм, в том числе обнаруживались пакеты лимфоузлов. У детей младшего возраста достоверно чаще встречались (точный тест Фишера для всех параметров, $p < 0,001$): затруднение носового дыхания, храп с апноэ, астеновегетативный и интоксикационный синдромы, УЗИ-признаки гепатолиенального синдрома, серологические маркеры инфицирования и активных

стадий ВЭБ-инфекции, маркеры микст-инфекций (ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6), признаки реактивной гепатоспленомегалии были выявлены у 17,7% обследованных.

На основании жалоб и результатов диагностики 57,3% пациентов периода раннего детства были направлены на плановое оперативное лечение. Особенно активная хирургическая тактика была выбрана при сочетании ХЛПС с патологией среднего уха, что согласуется с данными литературы по тактике ведения данной группы пациентов [7, 8]. Консервативное лечение пациентов в основном с гипертрофией аденоидов до 2-й степени [8, 9] позволило избежать хирургического вмешательства у 15,6% детей раннего возраста. 31% пациентов с маркерами активности ГВИ были направлены к инфекционисту, и решение о тактике дальнейшего лечения было отложено.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛПС характеризуется пролиферацией клеток лимфоидной ткани в ответ на стимуляцию антигеном при нарушении клеточного звена иммунитета. По данным литературы необратимые структурные изменения с обеднением клеточных элементов у часто болеющих детей встречается уже в ранней возрастной группе [10]. Также персистенция герпесвирусов в иммунокомпетентных клетках приводит к снижению клеточного и гуморального иммунитета [11–14]

● **Таблица 3.** Инфицирование вирусом герпеса человека 6-го типа детей раннего возраста

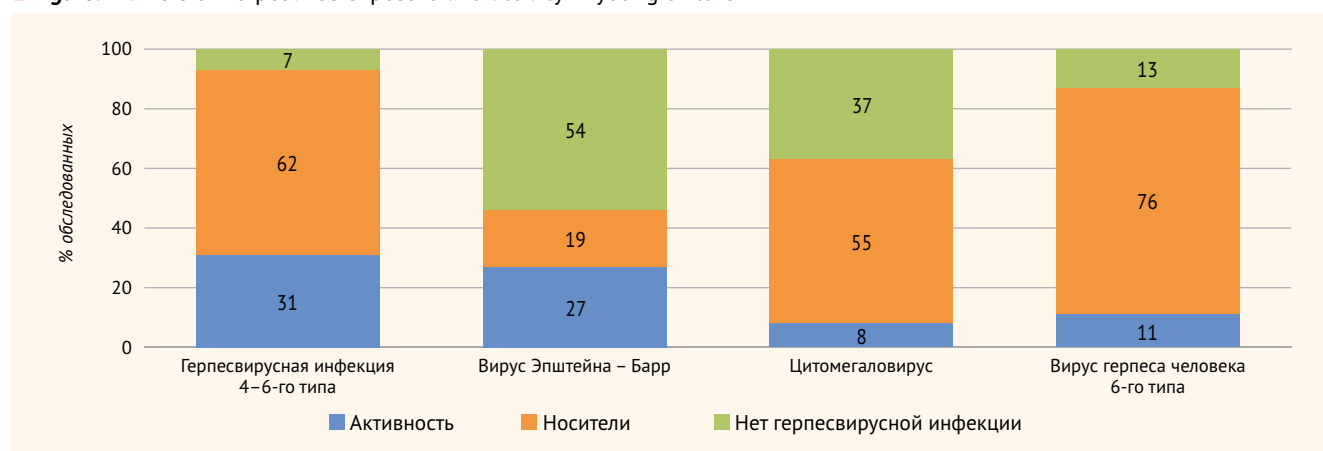
● **Table 3.** Human herpesvirus-6 exposure of young children

Стадия ВГЧ-6	Количество детей		Маркер			
	n	%	ПЦР крови	ПЦР слюны	IgM	IgG
Реактивация	11	11,5	11	8	0	11
Носительство	72	75,0	0	33	0	72
Нет инфекции	13	13,5	0	0	0	0
Всего	96	100,0	7	41	0	83

Примечание. ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; ПЦР – полимеразная цепная реакция; IgM – иммуноглобулин М; IgG – иммуноглобулин G.

● **Рисунок.** Маркеры инфицированности и активности герпесвирусных инфекций у детей младшего возраста

● **Figure.** Markers of herpesvirus exposure and activity in young children



с развитием гипертрофии лимфоидных образований носоглотки и глотки, увеличением периферических лимфоузлов, а также в ряде случаев печени и селезенки. Заражение герпесвирусами происходит уже в раннем возрасте [15–18]. Так, ВГЧ-6 инфицируются в 90% случаев в течение первых двух лет жизни, до 5 лет у половины детей выявляется ЦМВ и около 1/3 обследованных – ВЭБ. Клинические проявления первичного инфицирования и течения ГВИ варьируют от частых ОРВИ [2] до ЛПС разной степени выраженности. В нашем исследовании выявлена высокая степень инфицирования детей младшей возрастной группы с ХЛПС: ВГЧ-6 – в 86,5%, ЦМВ – в 63,5%, ВЭБ – в 45,8% случаев. У 83,3% пациентов выявлено сочетание двух или трех ГВИ (23,9% из них), что способствует длительности инфекционного процесса с пролиферацией клеток лимфоидных органов. ВГЧ-6 способствует активации ЦМВ- и ВЭБ-инфекции с развитием манифестных форм¹ [19–21]. По данным литературы и результатам собственных наблюдений активная стадия ВЭБ-инфекции участвует в формировании воспаления и гипертрофии глоточной миндалины чаще других респираторных вирусов, в том числе и аденовируса [22]. У обследованных нами детей раннего возраста с ХЛПС маркеры инфицирования ВЭБ выявлены в 45,8% случаев, в том числе активная стадия инфекции – у 27% детей.

У подавляющего большинства детей младшей возрастной группы имело место асимптоматическое первичное инфицирование ГВИ или инфицирование клинически проявлялось острой респираторной инфекцией с последующим развитием ЛПС. В клинической картине кроме гипертрофии миндалин лимфоидного кольца глотки также характерно увеличение лимфоузлов шеи (более 16 мм для активных форм инфекции), гепатоспленомегалия, субфебрилитет.

При наличии высокой инфицированности ГВИ детей младшего возраста только качественное определение противогерпетических IgG не имеет клинического значения [23–26], а частота выявления генома вирусов ЦМВ,

ВЭБ и ВГЧ-6 в слюне у больных и здоровых детей не имеет статистически достоверных различий². Диагностическое значение имеют только повышенные титры антител (на порядок и более по сравнению с нормой), свидетельствующие о текущем инфекционном процессе. Однако проведение изолированной ПЦР-диагностики крови уменьшает диагностическое значение этого теста на 39% [23], для более достоверного обоснования диагноза, особенно атипичных и малосимптомных форм, исследование методом ПЦР должно быть дополнено серологическими данными.

Характеристика активности инфекционного процесса возможна только при сочетанном анализе серологических методов с обнаружением вирусной ДНК в исследуемых образцах и оценкой клинической картины ЛПС, в том числе эндоскопическим исследованием носоглотки и УЗИ лимфоузлов шеи, а также печени и селезенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При решении вопроса о тактике ведения детей до 4 лет с ХЛПС необходимо учитывать высокую степень и недавние сроки инфицирования ГВИ. В нашем исследовании 31% детей раннего возраста имели активную стадию инфекционного процесса, 83,3% – сочетание двух или трех ГВИ, высокие степени гипертрофии миндалин носоглотки (аденоидные вегетации 2–3-й степени – 67,7% и 3-й степени – 17,7%, в сочетании с гипертрофией небных миндалин – в 27% случаев), увеличение лимфоузлов шеи более 16 мм, в том числе пакеты лимфоузлов – в 28,1% случаев. Для определения тактики ведения детей младшего возраста имеет большое значение оценка степени выраженности ЛПС по клинической картине и инструментальным методам исследования (эндоскопия носоглотки, УЗИ лимфоузлов шеи и брюшной полости) в сочетании с иммунологическими данными и характеристикой стадии активности инфекционного процесса герпесвирусной этиологии.

Поступила / Received 16.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2022
Принята в печать / Accepted 30.11.2022

¹ Пермякова А.В. Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4-го, 5-го, 6-го типов у детей до 7 лет: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2020.

² Там же.

Список литературы / References

1. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(2):72–77. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77>.
2. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyaninov E.N. The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(2):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77>.
3. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Бурмистров Е.М. и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2018;17(2):17–21. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>.
4. Lysenkova M.Yu., Karazhas N.V., Melekhina E.V., Rybalkina T.N., Veselovsky P.A., Burmistrov E.M. et al. Herpesvirus infections in children with recurrent respiratory diseases. *Children infections*. 2018;17(2):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>.
5. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Аспекты дифференциальной диагностики и лечения ринитов у детей до 2 лет. *Медицинский совет*. 2021;17(2):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-2-72-77>.
6. Karpishchenko S.A., Vereschagina O.E., Teplova E.O. Aspects of differential diagnosis and treatment of rhinitis in children under 2 years of age. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;17(2):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-2-72-77>.
7. Kardos P., Malek F.A. Common Cold – an Umbrella Term for Acute Infections of Nose, Throat, Larynx and Bronchi. *Pneumologie*. 2017;71(4):221–226. <https://doi.org/10.1055/s-0042-116112>.
8. Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Ринит: дифференциальная диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет*. 2020;16(2):102–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-102-108>.
9. Guseva A.L., Derbeneva M.L. Rhinitis: differential diagnosis and treatment principles. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;16(2):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-102-108>.
10. Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Применение ультразвукового исследования в диагностике хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):48–54. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-48-54>.
11. Drozdova M.V., Larionova S.N., Tyrnova E.V. Application of ultrasound examination in the diagnostics of ENT-organs chronic lymphoproliferative syndrome in the young children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(6):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-48-54>.
12. Арутюнян Г.С., Косяков С.Я. Современный подход к методам лечения экссудативного среднего отита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae*

- Respiratoriae*. 2020;26(1):12–22. <https://doi.org/10.33848/folior123103825-2020-26-1-12-22>.
- Arutyunyan G.S., Kosyakov S.Ya. Modern approach to methods of treatment of exudative otitis media. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(1):12–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/folior123103825-2020-26-1-12-22>.
8. Полунин М.М., Чернова О.В. Лечение экссудативного среднего отита у детей раннего возраста с учетом анатомических особенностей слуховой трубы. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(1):10–13. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501110>.
- Polunin M.M., Chernova O.V. Treatment of exudative (secretory) otitis media in young children taking into account the anatomical features of the auditory tube. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(1):10–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208501110>.
9. Марков Г.И., Клочихин А.Л., Романов В.А., Марков М.Г. Профилактика и консервативное лечение гипертрофии носоглоточной миндалины. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):56–60. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>.
- Markov G.I., Klochikhin A.L., Romanov V.A., Markov M.G. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(1):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>.
10. Красножон В.Н., Андреева И.Г., Валева Г.Р. Гистологические особенности аденоидной ткани у пациентов с врожденной расщелиной неба. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(3):81–90. <https://doi.org/10.33848/folior123103825-2020-26-3-81-90>.
- Krasnozhen V.N., Andreeva I.G., Valeeva G.R. Histological features of adenoid tissue in patients with congenital cleft palate. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(3):81–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/folior123103825-2020-26-3-81-90>.
11. Исаков В.А. (ред.). *Герпесвирусные инфекции человека*. СПб.: СпецЛит; 2013. 2-е изд. 670 с.
- Isakov V.A. (ed.). *Herpesvirus infections in humans*. St Petersburg: SpetsLit; 2013. 2nd ed. 670 p. (In Russ.)
12. Мазус А.И., Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С. Эпштейн-Барр вирусная инфекция: от инфекционного мононуклеоза до лимфо-пролиферативного заболевания. *Терапия*. 2021;7(2):112–122. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.2.112-122>.
- Mazus A.I., Tsyganova E.V., Glukhoedova N.V., Zhilenkova A.S. Epstein-Barr virus infection: from infectious mononucleosis to lymphoproliferative disease. *Therapy*. 2021;7(2):112–122 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.2.112-122>.
13. Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci*. 2019;110(4):1132–1139. <https://doi.org/10.1111/cas.13954>.
14. AbuSalah M.A.H., Gan S.H., Al-Hatamleh M.A.I., Irekeola A.A., Shueb R.H., Yean Yean C. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathogens*. 2020;9(3):226. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030226>.
15. Agut H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J Clin Virol*. 2011;52(3):164–171. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.06.008>.
16. Pembrey L., Waiblinger D., Griffiths P., Patel M., Azad R., Wright J. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and varicella zoster virus infection in the first two years of life: a cohort study in Bradford, UK. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2319-7>.
17. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(1):13–19. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19>.
- Melekhnina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Current concept of human herpesvirus type 6 infection. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(1):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19>.
18. Wang X., Yang K., Wei C., Huang Y., Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Viral J*. 2010;7:247. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-247>.
19. Flamand L. Chromosomal Integration by Human Herpesviruses 6A and 6B. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1045:209–226. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_10.
20. Никольский М.А., Вязовая А.А., Ведерников В.Е., Нарвская О.В., Леонов Д.А., Смирнова Н.Н. и др. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(1):53–56. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56>.
- Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Vedernikov V.E., Narvskaya O.V., Lioznov D.A., Smirnova N.N. et al. Molecular and biological characteristics of human herpes virus type 6 in patients with different variants of the disease course. *Pediatrics*. 2019;98(1):53–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56>.
21. Sánchez-Ponce Y., Varela-Fascinetto G., Romo-Vázquez J.C., López-Martínez B., Sánchez-Huerta J.L., Parra-Ortega I. et al. Simultaneous Detection of Beta and Gamma Human Herpesviruses by Multiplex qPCR Reveals Simple Infection and Coinfection Episodes Increasing Risk for Graft Rejection in Solid Organ Transplantation. *Viruses*. 2018;10(12):730. <https://doi.org/10.3390/v10120730>.
22. Faden H., Callanan V., Pizzuto M., Nagy M., Wilby M., Lamson D. et al. The ubiquity of asymptomatic respiratory viral infections in the tonsils and adenoids of children and their impact on airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;90:128–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.09.006>.
23. Боковой А.Г., Ковалев И.В., Маккавеева Л.Ф., Володина О.А., Танина Н.Б., Полякова Ю.В. и др. Возможности современной диагностики герпесвирусных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2013;12(2):8–11. Режим доступа: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/71>.
- Bokovoy A.G., Kovalev I.V., Makkaveeva L.F., Volodina O.V., Tanina N.B., Polyakova Yu.V. et al. The possibilities of modern diagnostics of herpesvirus infections in children. *Children Infections*. 2013;12(2):8–11. (In Russ.) Available at: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/71>.
24. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. *Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика*. Орехово-Зуево: ГТТУ; 2020. 315 с.
- Mardanly S.G., Simonova E.G., Simonov V.V. *Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinic and laboratory diagnostics, epidemiology and prevention*. Orekhovo-Zuevo: State Humanitarian and Technological University; 2020. 315 p. (In Russ.)
25. Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Львов Н.Д., Баринский И.Ф. Спектр маркеров герпесвирусных инфекций и алгоритм их лабораторной диагностики у детей с воспалительными процессами верхних дыхательных путей и лор-органов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(3):182–188. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2017/issue-3/955-spektr-markero-gerpesvirusnyh-infekciy-i-algoritmi-laboratornoy-dagnostiki-u-detey-s-vospalitelnyimi-processami-verhnihi-dyhatelnyh-putey-i-lor-organov>.
- Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Lvov N.D., Barinsky I.F. The range of markers of herpesvirus infections and the algorithm for their laboratory diagnosis in children with inflammatory processes of the upper respiratory tract and ENT organs. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017;62(3):182–188. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2017/issue-3/955-spektr-markero-gerpesvirusnyh-infekciy-i-algoritmi-laboratornoy-dagnostiki-u-detey-s-vospalitelnyimi-processami-verhnihi-dyhatelnyh-putey-i-lor-organov>.
26. Borhan W.M., Dababo M.A., Thompson L.D., Saleem M., Pashley N. Acute necrotizing herpetic tonsillitis: a report of two cases. *Head Neck Pathol*. 2015;9(1):119–122. <https://doi.org/10.1007/s12105-013-0516-2>.

Информация об авторах:

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, заведующий отделением реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; drozdova1504@yandex.ru

Ларионова Софья Николаевна, младший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; lariova33@rambler.ru

Тырнова Елена Валентиновна, к.м.н., старший научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; 7101755@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Head of the Department of Reconstructive Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; drozdova1504@yandex.ru

Sofya N. Lariova, Junior Researcher, Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; lariova33@rambler.ru

Elena V. Tyrnova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory and Diagnostic Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 7101755@mail.ru

Медицинские и социальные аспекты проблемы хронических гнойных средних отитов

В.С. Исаченко[✉], v.isachenko@niilor.ru, Н.Н. Хамгушкева, М.Л. Блинова, Д.А. Цыдыпова, К.И. Сотникова, В.В. Дворянчиков

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Одним из актуальных направлений в отологии является профилактика и лечение хронического гнойного среднего отита (ХГСО). Заболевание приводит к снижению социальной активности, ухудшению качества жизни больных, нередко вызывает тяжелые внутричерепные осложнения, снижение восприятия звуков на различных частотах с нарушением функции слуховой системы. Социальная значимость хронического гнойного среднего отита состоит в нарушении работоспособности у лиц преимущественно 25–50 лет, в связи с чем заболевание наносит определенный экономический ущерб государству. В современной оториноларингологии постепенно внедряются новые лечебно-диагностические методики, разрабатываются методологические подходы к хирургическому лечению и лекарственные средства для лечения ХГСО, что обуславливает лечебно-диагностический прогресс, но в связи с этим заметно повысилась стоимость оказания медицинской помощи. Цель данной работы – проанализировать с экономической, социальной и клинической точек зрения эффективность медицинской помощи, оказываемой пациентам с хроническим гнойным средним отитом. Анализ производился на основании обзора литературы, сбора и обработки материала из официальных исследований, опубликованных статей в отечественных и зарубежных изданиях. Несмотря на значительные успехи, достигнутые современной оториноларингологией, дискуссия в отношении такого злокачественного заболевания и его медицинских и социальных аспектов до сих пор актуальна. Можно сказать, что этиологические факторы, патогенез ХГСО изучены довольно внимательно, разработаны основные концепции лечения. Но появляются все новые сведения и направления в этом вопросе, которые нужно исследовать. Проблема лечения больных хроническим гнойным отитом имеет актуальное значение для отохирургов. Дискутируются вопросы о том, какой вид оперативного лечения (тимпанопластика) будет оптимальным, сколько этапов вмешательства требуется, какие материалы должны использоваться. Вопрос о медико-экономическом и социальном обосновании при заболевании хронического гнойного среднего отита подлежит изучению. Именно в этом аспекте данная проблема является актуальной.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, снижение слуха, лечение, медицинские аспекты, социальные аспекты

Для цитирования: Исаченко В.С., Хамгушкева Н.Н., Блинова М.Л., Цыдыпова Д.А., Сотникова К.И., Дворянчиков В.В. Медицинские и социальные аспекты проблемы хронических гнойных средних отитов. *Медицинский совет*. 2022;16(23):349–356. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-349-356>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medical and social aspects of the problem of chronic purulent otitis media

Vadim S. Isachenko[✉], v.isachenko@niilor.ru, Nataliia N. Khamgushkeeva, Marina L. Blinova, Dolgorma A. Tsydyпова, Kseniya I. Sotnikova, Vladimir V. Dvoryanchikov

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

One of the current trends in otology is the prevention and treatment of chronic purulent otitis media (HCSO). The disease leads to decreased social activity, deterioration in the patients' quality of life, often causes severe intracranial complications, and reduced perception of sounds at different frequencies with hearing impairment. The social significance of chronic purulent otitis media consists in a violation of working capacity in persons of the most mature age – 25–50 years, in connection with which, the disease causes certain economic damage to the state. In modern otorhinolaryngology, new therapeutic and diagnostic techniques are gradually being introduced, methodological approaches to surgical treatment and medicines for the treatment of HCG are being developed, which causes therapeutic and diagnostic progress, but in this regard has significantly increased the cost of medical care. The purpose of this work is to analyze from an economic, social and clinical point of view the effectiveness of medical care provided to patients with chronic purulent otitis media. The analysis was carried out on the basis of a literature review, collection and processing of material from official studies, published articles in domestic and foreign publications. Despite the significant advances made by modern otorhinolaryngology, the discussion regarding such a sinister disease and its medical and social aspects is still relevant. We can say that the etiological factors, the pathogenesis of HCSO have been studied quite carefully, the basic concepts of treatment have been developed. But there are new information and directions in this matter that need to be investigated. The problem of treating patients with chronic purulent otitis is of urgent importance for otosurgeons. Questions are being discussed about which type of surgical treatment (tympanoplasty) will be optimal, how many stages of intervention are required, what materials should be used. The question of medical, economic and social justification for the disease of chronic purulent otitis media is subject to study. It is in this aspect that this problem is relevant.

Keywords: chronic purulent otitis media, hearing loss, treatment, medical aspects, social aspects

For citation: Isachenko V.S., Khamgushkeeva N.N., Blinova M.L., Tsydyypova D.A., Sotnikova K.I., Dvoryanchikov V.V. Medical and social aspects of the problem of chronic purulent otitis media. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):349–356. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-349-356>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современной оториноларингологии существует актуальная значимость решения проблемы хронического гнойного среднего отита (ХГСО). Такие аспекты данного заболевания, как клиническая картина, своевременная диагностика, консервативная терапия и хирургическое лечение, до сих пор обсуждаются. Нами было решено рассмотреть именно медицинскую и социальную значимость данной проблемы, чтобы понять, насколько она масштабна. Нарушение слуха проявляется не только физиологическим, но и социальным дефектом, приводящим к сужению межличностных контактов со слышащим социумом. Известный французский философ-гуманист Мишель Монтень в XVI в. писал: «Глухота – более тяжелый физический недостаток, чем слепота. Она лишает человека главного его качества – способности быстрого и свободного общения».

В чем же заключается значимость проблемы хронического гнойного среднего отита? Рассмотрим несколько причин.

Неуклонный рост уровня заболеваемости хроническим гнойным средним отитом с постоянным ростом из года в год обусловлен несвоевременной диагностикой, нерациональным лечением больных и низким уровнем оснащенности стационаров. Экономический аспект проблемы заключается дорогостоящим и длительным хирургическим лечением больных ХГСО. В настоящее время среди всех заболеваний лор-органов хронический гнойный средний отит составляет около 20%; по данным ВОЗ, дальше этот процент только возрастет [1, 2].

В клиническом аспекте хроническое воспаление среднего уха характеризуется наличием стойкой перфорации барабанной перепонки, периодическим или постоянным гноетечением из уха и снижением слуха различной степени, что отрицательно влияет на социальную жизнь пациентов. Наглядный пример хронического отита взят из «Цветного атласа отоскопии: от диагностики к хирургии» (Sanna M., Russo A., De Donato G. Color atlas of otoscopy: from diagnosis to surgery [3]) (рис. 1–3).

Снижение или полная потеря слуха в детском возрасте препятствует развитию речи или ведет к ее неправильному формированию. Снижение слуховой афферентации отрицательно влияет на общее психическое развитие ребенка [4]. Тональная пороговая аудиометрия правостороннего нарушения слуха по кондуктивному типу II ст. отображена на рис. 4.

Неблагоприятное воздействие на слуховую функцию оказывают не только хронические воспалительные процессы в среднем ухе. Отмечено поражение нейрорецепторного аппарата улитки даже при тубоотите. Однако

● **Рисунок 1.** Хронический двусторонний гнойный процесс среднего уха

● **Figure 1.** Chronic bilateral purulent process of the middle ear



Примечание: Слева. Перфорация задне-верхнего квадранта барабанной перепонки. Справа. Большая перфорация задней квадранты.

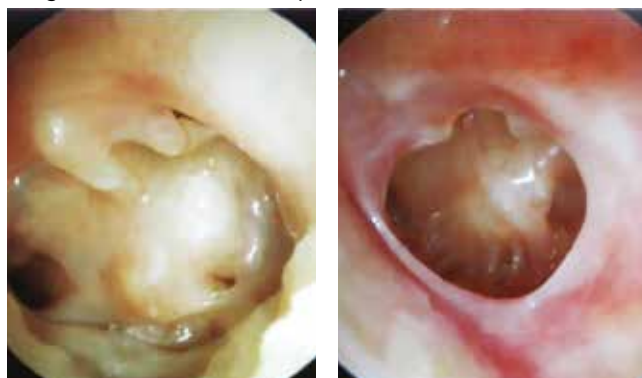
● **Рисунок 2.** Хронический левосторонний гнойный средний отит, мезотимпанит

● **Figure 2.** Chronic left-sided purulent otitis media, mesotympanitis



● **Рисунок 3.** Хронический левосторонний гнойный средний отит

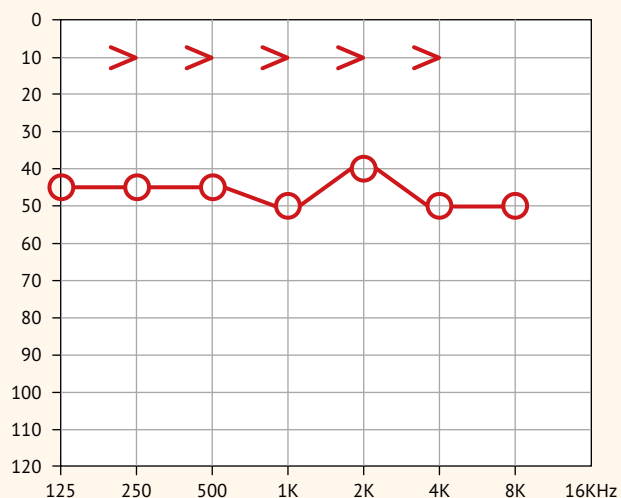
● **Figure 3.** Chronic left-sided purulent otitis media



Примечание: На изображении слева – левое ухо, отмечается полная перфорация барабанной перепонки, через которую видны развивающиеся тимпаносклеротические бляшки. На изображении справа – также левое ухо, отмечается субтотальная перфорация барабанной перепонки.

● **Рисунок 4.** Тональная пороговая аудиометрия правостороннего кондуктивного нарушения слуха II ст.

● **Figure 4.** Tonal threshold audiometry of the right-sided conductive hearing loss (grade 2)



развитие сенсоневральной тугоухости у взрослых в 25,5% случаев обусловлено именно хроническим гнойным средним отитом [5–7]. Потеря слуха или снижение слуха как одного из основных чувств сказывается на психическом состоянии человека, страдает социализация. При анализе причин, вызвавших снижение слуха у детей, установили резко возросший удельный вес патологии беременности от 25,3 до 43% [6–10]. При этом четко прослеживается увеличение доли наследственного фактора, патологии беременности, недоношенности, черепно-мозговой травмы, эпидемического менингита. Все это может обуславливать развитие ХГСО. Такие дети без своевременного лечения и должной реабилитации могут потерять возможность социализироваться. На фоне этого могут проявиться и психические отклонения. Успешное решение проблемы хронических средних гнойных отитов возможно только при реализации комплексного подхода к диагностике, лечению, профилактике и реабилитации больных хроническим гнойным средним отитом. Уровень качества жизни пациента также может быть использован как надежный индикатор при оценке результатов терапии. Например, даже при использовании радикальных методов лечения и устранения очага заболевания важным критерием успеха при лечении является самооценка пациентом комфорта своего состояния, которое может изменяться в широком диапазоне в зависимости от побочных эффектов выполненного вмешательства. Таким образом, качество жизни приобретает значение одного из основных критериев успешного лечения. С одной стороны, повысить качество жизни – конечная цель действий врача, с другой – улучшение объективных параметров состояния могут не соответствовать степени комфорта больного в его каждодневной жизни и деятельности. Не менее важным является развитие различных тяжелых отогенных осложнений, что ведет к увеличению нетрудоспособности пациента, повышению рисков неблагоприятного исхода заболевания

(вплоть до летального). Учитывая, что применение современных видов антибиотиков позволило значительно сократить частоту развития даже таких осложнений среднего отита, как мастоидит, тем не менее цифры остаются высокими: по России это составило 23,8% [7, 8, 10–13]. При оценке внутричерепных осложнений довольно длительное время отмечалось постепенное снижение уровня летальности при отогенных осложнениях (по данным ряда авторов, от 2,5 до 0,6%). Сейчас данный показатель постепенно увеличивается [14–17]. Отмечается, что хирургическое лечение (санирующая операция) не исключает возможности развития внутричерепных осложнений как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после операции. Результаты исследований последних лет показывают, что существенно изменился характер течения острых средних отитов. Данные процессы связаны в основном с изменившимся характером микрофлоры и с широким внедрением современных мощных антибактериальных препаратов [12–15]. Многие пациенты после продолжительного амбулаторного наблюдения решаются на оперативное лечение уже с разрушенными структурами среднего уха, наличием поражения и черепных структур, а также структур внутреннего уха. Анализ литературных данных показывает, что ни применение современных поколений антибактериальных и противовоспалительных препаратов, ни выполнение оперативных вмешательств с использованием современной микроскопической техники и инструментария не позволило в целом решить проблему, связанную с внутричерепными и септическими осложнениями хронических гнойных средних отитов. Они по-прежнему остаются одной из причин жизнеугрожающих осложнений, которые нередко приводят к летальным исходам [16, 17].

На данном аспекте хотелось бы остановиться. Начнем с того, что морфологические особенности отита в детском возрасте в основном связаны с персистенцией миксоидной ткани (прекрасный субстрат для воспалительных процессов). Из-за отсутствия окончательной дифференцировки тканей аттико-антральной области у них нет возможностей для функционирования как местного иммунного барьера. В таких условиях воспалительный процесс развивается быстрее, кариозно разрушая слуховые косточки [18–20]. В целом иммунологический статус организма, его функционирование очень сильно влияют на агрессивность развития заболевания. Течение острого среднего отита в последние годы изменилось, стало более скрытым (подострое, затяжное течение), частота хронизации заболевания увеличилась. Данные пугающие тенденции возникают в основном из-за изменения характера микрофлоры [21–25]. Это различные возбудители – пиогенный и гемолитический стрептококки, стафилококки, другие грамположительные микроорганизмы (чаще в сочетании с синегнойной палочкой), кишечная палочка, протей, пневмококки, энтерококки, грибы. Широкое применение антибактериальных и антисептических средств для местной санации полостей среднего уха привело к значительному

снижению чувствительности (до 60%) бактериальной флоры, что указывает на недостаточную эффективность данных препаратов. Нечувствительными возбудителями стали к антибиотикам пенициллинового и тетрациклинового ряда, производным цефалоспоринов, макролидам. Все это связано, скорее всего, с нерациональным использованием препаратов. Немалое внимание уделяется и местным факторам, к которым относят: наличие заболеваний полости носа и околоносовых пазух, глотки и носоглотки, которые приводят к расстройству основных функций носа, к формированию очага острого или хронического воспаления [26–29].

Из вышесказанного можно отметить, что успех в лечении воспалительных заболеваний уха зависит от многих факторов: особенностей и выраженности патологических изменений, полиморфизма микрофлоры, иммунного статуса, состояния других лор-органов. Без правильной иммунологической коррекции эффективность лечения хронического гнойного среднего отита низка. Также перед оперативным вмешательством уделяют достаточное внимание устранению заболеваний полости носа и околоносовых пазух, слуховой трубы [30–34]. Проводятся санирующие и корригирующие операции в полости носа, пазухах, восстанавливается вентиляционная и дренажная функция слуховой трубы [30–36].

КОНЦЕПЦИЯ ОТОХИРУРГИИ

Необходимость хирургического лечения хронического гнойного среднего отита не вызывает сомнений. Очень важно использование наиболее щадящей методики санации структур среднего уха и профилактика возникновения рецидива заболевания. В зависимости от распространенности кариозно-воспалительного процесса в среднем ухе выполняются различные виды хирургических вмешательств. Они варьируют от щадящих операций (аттико-, антротомия) до серьезных санирующих вмешательств (общеполостная радикальная операция) [28]. В последние годы все большую признательность стали уделять тимпанопластике (т. н. функциональные операции), при которых одновременно выполняются санирующий этап и функционально-реконструктивный (восстановление звукопроводящей системы, в норме состоящей из барабанной перепонки, подвижной цепи слуховых косточек, подвижных лабиринтных окон). Данные операции тоже имеют много подвидов и методик [31–34]. Отохирургу нужно внимательно выбирать тактику оперативного вмешательства, чтобы оно соответствовало двум условиям: 1) радикальной элиминации очага воспаления; 2) максимального щажения ненарушенных звукопроводящих структур среднего уха.

Сложной задачей является и восстановление барабанной перепонки при наличии дефектов. В зависимости от помещения мезодермального трансплантата – над или под собственный слой барабанной перепонки и фиброзное кольцо – мирингопластика разделяется на:

- 1) overlay-метод (трансплантат сверху),
- 2) underlay-метод (трансплантат снизу).

В качестве трансплантатов используются: аутогенные трансплантаты (фасция височной мышцы, стенка вены, хрящ ушной раковины, периост, слизистая оболочка полости рта и носа, жировая ткань); аллогенные трансплантаты (пленки из человеческой плаценты, вартонова студня пуповины, свободный трансплантат надкостницы, хрящ, пористые и прочие материалы). Успешное закрытие перфорации, можно сказать достоверно, не зависит от типа трансплантата барабанной перепонки, а выбор обосновывается размером перфорации, наличием ретракционных карманов и предпочтением отохирурга. При длительном и/или осложненном течении ХГСО разрушаются не только структуры барабанной перепонки, но и слуховые косточки. При этом остатки некогда цепи слуховых косточек удаляют, заменяя протезом. Основные требования к материалам для оссиклопластики: исключение абсорбции и экструзии протезов, образование в области контакта протеза со слуховыми косточками плотного контакта, отсутствие такого контакта протеза с костными стенками барабанной полости. Результативность оссиклопластики, а соответственно, и тимпанопластики, в целом зависит от тщательности ее выполнения и соблюдения основных принципов, а не от формы протеза.

Российскими исследователями выявлены причины, обуславливающие неудовлетворительный исход тимпанопластики: плохие анатомо-физиологические условия кровоснабжения трансплантата, его смещение, западение, отторжение, нагноение и, в особо неблагоприятных случаях, его некроз, а также отторжение протеза слуховых косточек; отсутствие функционального результата [32, 33].

За последние годы в результате постоянного совершенствования слухоулучшающих операций, в т. ч. при хроническом гнойном среднем отите, удалось получить улучшение слуха у 80–90% больных. Однако в ряде случаев (1,2–21%) отмечается ухудшение слуха, обусловленное нарушением функции звукопринимающего аппарата. Несмотря на совершенствование диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний среднего уха, удельный вес мезо- и эпитимпанитов не уменьшается. Кроме того, не снижается и частота внутричерепных и прочих отогенных осложнений. Даже использование в широкой клинической практике антибактериальных и противовирусных препаратов последних поколений не позволяет зачастую купировать воспалительный процесс в полости среднего уха и остановить развитие деструктивных процессов [32, 35–38].

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Экономически данное заболевание тоже не может быть названо выгодным: хирургическое лечение больных дорогостоящее, т. к. требует применения современного оборудования и рук опытных хирургов. Решение данного аспекта остается актуальным уже длительное время. Предполагается, что введение стандартизации в этом вопросе – одно из стратегических направлений

здравоохранения, позволяющих адаптировать отрасль к существующим социально-экономическим условиям. Стандартизация является основой для реализации программы государственных гарантий по обеспечению граждан качественной высокотехнологической медицинской помощью при ограниченных финансовых ресурсах. Развитие рынка медицинских услуг, введение системы медицинского страхования, появление правовой базы для защиты права пациентов на высококачественную медицинскую помощь при недостатке финансирования побуждают лечебно-профилактические учреждения к более эффективному использованию ресурсов и стимулированию качества и интенсивности работы медицинского персонала. Вопросы контроля качества медицинской помощи, которые тесным образом связаны с вопросами финансирования, являются наиболее острыми. Из-за такого количества трудностей в социально-экономической части проблемы значимость проблематики ХГСО только возрастает.

Можно рассмотреть также профессиональный аспект ХГСО на примере военных. Наличие хронического гнойного среднего отита значительно снижает профессиональную пригодность военнослужащих для службы на многих должностях армии и флота, а зачастую приводит к увольнению из рядов Вооруженных сил. С учетом современной военной доктрины государства и комплектования частей и соединений постоянной боевой готовности военнослужащими контрактной службы возникает проблема подготовки кадров для замены высококлассных специалистов, обслуживающих современную технику, уволенных или переведенных на другие должности по основному заболеванию «хронический гнойный средний отит». Молодые люди призывного возраста с хроническими гнойными средними отитами признаются негодными к службе в Вооруженных силах. В результате не укомплектовываются войсковые части, следовательно, страдает обороноспособность государства.

Также и во многих других профессиях: с развивающейся тугоухостью и сниженной работоспособностью пациент выпадает из трудового процесса на длительное время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Делая выводы, можно отметить, что значимость проблем клинических симптомов, диагностики, лечения ХГСО достаточно высока. Еще раз подчеркнем, что данные проблемы определяются высокой социальной значимостью органа слуха, его влиянием на трудовую деятельность, высокой частотой хронизации воспалительного процесса, высоким уровнем тяжелых осложнений, недостаточной эффективностью современных методов хирургического лечения, экономической стороной оказания столь сложной хирургической помощи пациентам. Несмотря на значительные успехи, достигнутые современной оториноларингологией, дискуссия в отношении такого зловещего заболевания и его медицинских и социальных аспектов до сих пор актуальна. Можно сказать, что этиологические факторы, патогенез ХГСО изучены довольно внимательно, разработаны основные концепции лечения, но появляются все новые сведения и направления в этом вопросе, которые нужно исследовать. Проблема лечения больных хроническим гнойным средним отитом имеет актуальное значение для отохирургов. Дискутируются вопросы о том, какой вид оперативного лечения (тимпанопластики) будет оптимальным, сколько этапов вмешательства требуется, какие материалы должны использоваться.

В целом можно отметить, что лечение и профилактика острых воспалительных заболеваний среднего уха и слуховой трубы являются одной из важных проблем оториноларингологии [15–17, 39]. Множество новых способов лечения, широкое применение современных антибактериальных, противовоспалительных и иммунокорректирующих средств при лечении не позволило добиться существенного снижения уровня осложнений данного заболевания. На сегодняшний день существует необходимость проведения дальнейших исследований, основанных на использовании качественной системы медицинской помощи и оценки ее эффективности, с целью повышения качества лечения больных с хроническим гнойным средним отитом. 

Поступила / Received 17.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 02.12.2022

Принята в печать / Accepted 05.12.2022

Список литературы / References

1. Косенко И.М. О рациональном использовании антибиотиков при инфекциях ЛОР-органов. *Фарматека*. 2011;(1):40–46. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8028>.
2. Овчинников А.Ю. Новые технологии в хирургическом лечении пациентов с ХГСО: навигационная поддержка. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;(5):151–154. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.59.034>.
3. Sanna M., Russo A., De Donato G. *Color atlas of otoscopy: from diagnosis to surgery*. 1999. 156 p. Available at: [https://nozdr.ru/data/media/biblio/kolx-oz/B/BGe/Color%20Atlas%20of%20Otoscopy%20\(Thieme,%201999\)\(ISBN%203131114916\)\(156s\).pdf?ysclid=lb297h9omi309709957](https://nozdr.ru/data/media/biblio/kolx-oz/B/BGe/Color%20Atlas%20of%20Otoscopy%20(Thieme,%201999)(ISBN%203131114916)(156s).pdf?ysclid=lb297h9omi309709957).
4. Торопчина Л.В. Слуховая реабилитация детей со стойкими нарушениями слуха кондуктивного характера. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;(5):130–136. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/440/345>.
5. Торопчина Л.В. Auditory rehabilitation of children with persistent conductive hearing disorders. *Current Pediatrics*. 2012;(5):130–136. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/440/345>.
6. Мухитдинов У.Б. Оценка анатомических структур при хроническом гнойном среднем отите (ХГСО) в диагностическом аспекте. *Современные научные исследования и разработки*. 2017;(1):172–175. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28799329>.
7. Мухитдинов У.Б. Evaluation of anatomical structures in chronic purulent otitis media (HCSO) in the diagnostic aspect. *Современные научные исследования и разработки*. 2017;(1):172–175. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28799329>.
8. Головач Е.Н., Хоров О.Г., Равданович Ю.Л., Бушма А.Л. Отдаленные результаты комплексного подхода в лечении ХГСО. В: *Школа оториноларингологии: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 24 июня 2022 г.* Гродно: Гродненский государственный медицинский университет; 2022. 81 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49520505>.
9. Golovach E.N., Khorov O.G., Ravdanovich Y.L., Bushma A.L. Long-term results of an integrated approach in the treatment of HCG. In: *School of Otorhinolaryngology: collection of materials of a scientific and practical*

- conference with international participation, Grodno, June 24, 2022. Grodno: Grodno State Medical University; 2022. 81 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49520505>.
7. Загорянская М.Е. Эпидемиологический подход к профилактике и лечению нарушений слуха у детей. *Российская оториноларингология*. 2011;(2):82–87. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskij-podhod-k-profilaktike-i-lecheniyu-naruseniy-sluha-u-detey?ysclid=lb3dbqkysc26449110>. Zagoryanskaya M.E. Epidemiological approach to prevention and treatment of hearing disorders in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2011;(2):82–87. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskij-podhod-k-profilaktike-i-lecheniyu-naruseniy-sluha-u-detey?ysclid=lb3dbqkysc26449110>.
 8. Трусов Д.В., Бычкова М.В. Отогенные и риногенные внутричерепные осложнения. Статистика и анализ, проведенные за 50 лет. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2017;(6):1621–1628. <https://cyberleninka.ru/article/n/otogennye-i-rinogennye-vnutricherepnye-oslozhneniya-statistika-i-analiz-provedennye-za-50-let/viewer>. Trusov D.V., Bychkova L.V. Otogenic and rhinogenic intracranial complications. Statistics and analysis conducted over 50 years. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2017;(6):1621–1628. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otogennye-i-rinogennye-vnutricherepnye-oslozhneniya-statistika-i-analiz-provedennye-za-50-let/viewer>.
 9. Ниязов Ш. Р., Каратаева Л. А., Артыкова М. А., Иноятובה Ш. Ш. Рассмотрение хронического гнойного среднего отита в возрастном аспекте. *Теоретические и практические проблемы развития современной науки: сборник материалов IX Международной научно-практической конференции*. Махачкала, 29 ноября 2015 г., Махачкала: Апробация; 2015. С. 186–187. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25379062>. Niyazov Sh. R., Karataeva L. A., Artykova M. A., Inoyatova Sh. Sh. Consideration of chronic purulent otitis media in the age aspect. *Theoretical and practical problems of the development of modern science: a collection of materials of the IX International Scientific and Practical Conference*. Makhachkala, November 29, 2015. Makhachkala: Aprobatsiya; 2015, pp. 186–187. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25379062>.
 10. Амонов Ш. Э., Ашууров А. М., Абдукаюмов А. А. Особенности обследования детей с хроническим гнойным средним отитом и их хирургическое лечение. *Colloquium-Journal*. 2020;(13–2):35–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42938317>. Amonov Sh. E., Ashurov A. M., Abdukayumov A. A. Features of examination of children with chronic purulent otitis media and their surgical treatment. *Colloquium-Journal*. 2020;(13–2):35–36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42938317>.
 11. Нурмухамедова Ф.Б., Амонов А.Ш. Сравнительная характеристика оценки качества жизни пациентов с хроническим гнойным средним отитом до и после хирургического лечения. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2022;(3):287–294. <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.12.3.014>. Nurmukhamedova F.B., Amonov A.Sh. Comparative characteristics of assessing the quality of life of patients with chronic purulent otitis media before and after surgical treatment. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2022;(3):287–294. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.12.3.014>.
 12. Косяков С.Я. Консервативное лечение хронических гнойных средних отитов: ниша современных макролидов в консервативном лечении хронических средних отитов. *Consilium Medicum*. 2008;(3):48–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20251756>. Kosyakov S.Ya. Conservative treatment of chronic purulent otitis media: a niche of modern macrolides in the conservative treatment of chronic otitis media. *Consilium Medicum*. 2008;(3):48–52. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20251756>.
 13. Крюков А.И. Современный взгляд на лечение больных хроническим гнойным средним отитом. *Доктор.Ру*. 2009;(5):21–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13056604>. Kryukov A.I. Modern view on the treatment of patients with chronic purulent otitis media. *Doktor.Ru*. 2009;(5):21–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13056604>.
 14. Гаров Е.В., Хамзалиева Р.Б., Зеленкова В.Н., Гарова Е.Е., Мепаришвили А.С., Лапенко Е.Г. Обращаемость и лечение больных хроническим гнойным средним отитом в Москве. *Вестник оториноларингологии*. 2018;(5):26–30. <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2018/5/1004246682018051026>. Garov E.V., Hamzalieva R.B., Zelenkova V.N., Garova E.E., Meparishvili A.S., Lapenko E.G. Treatment and treatment of patients with chronic purulent otitis media in Moscow. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;(5):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2018/5/1004246682018051026>.
 15. Reiss M., Reiss G. Suppurative chronic otitis media: etiology, diagnosis and therapy. *Med Monatsschr Pharm*. 2010;33(1):11–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20131670/>.
 16. Семенов Ф.В., Ридненко В.А., Немцева С.В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде. *Вестник оториноларингологии*. 2005;(3):48–49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9187159&ysclid=lbdkmcmcm837194081>. Semenov F.V., Ridnenko V.A., Nemtseva S.V. The analysis of some causes of recurrent postoperative otitis media purulenta chronica. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2005;(3):48–49. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034348/>.
 17. Vlastos I.M., Kandiloros D., Manolopoulos L., Ferekidis E., Yotakis I. Quality of life of children with chronic purulent otitis media with or without cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(3):363–369. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.10.030>.
 18. Аникин И.А., Бокучава Т.А., Хамгушкеева Н.Н., Ильин С.Н., Мустиев И.Ф. Ревизионное хирургическое вмешательство у больных с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой, перенесших санитизирующую операцию с тимпанопластикой. *Российская оториноларингология*. 2017;(1):9–20. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-1-9-20>. Anikin I.A., Bokuchava T.A., Khamgushkeeva N.N., Ilyin S.N., Mustiev I.F. Revision surgery in patients with chronic purulent otitis media with cholesteatoma who underwent a sanitizing operation with tympanoplasty. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(1):9–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-1-9-20>.
 19. Помухина А.Н., Панченко С.Н. Трансплантация аутонадкостницы при хирургическом лечении эпигимпанитов. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 2001;(2):84–85. Pomukhina A.N., Panchenko S.N. Autostotal transplantation in the surgical treatment of epitympanitis. *Novosti Otorinolaringologii i Logopatologii*. 2001;(2):84–85. (In Russ.)
 20. Овчинников А.Ю., Хон Е.М., Щербак А.Ю. Инновационные хирургические технологии лечения хронического гнойного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2018;(6):4–7. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2018/6/1004246682018061004?ysclid=lb3fy6codd131466574>. Ovchinnikov A.Yu., Khon E.M., Shcherbakov A.Yu. The innovative surgical technologies for the treatment of chronic suppurative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;(6):4–7. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2018/6/1004246682018061004?ysclid=lb3fy6codd131466574>.
 21. Mittal R., Lisi S.V., Gerring R., Mittal J., Mati K., Narasimhan G. et al. Modern concepts of pathogenesis and treatment of chronic purulent otitis media. *J Med Microbiol*. 2015;64(10):1103–1116. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000155>.
 22. Миронов А.А. Хронический гнойный средний отит. *Вестник оториноларингологии*. 2011;(5):72–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18115629&ysclid=lbda66mndk343470793>. Mironov A.A. Chronic purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2011;(5):72–76. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22334933/>.
 23. Li H.L., Zhang Z.F., Wang W.Q. Different states of otitis media were retrospectively analyzed of myringoplasty. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(19):1473–1477. <https://doi.org/10.13201/j.jissn.1001-1781.2017.19.003>.
 24. Мамедова Л.В. Оценка качества медицинской помощи в отоларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(4):61–64. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/4/030042-46682012419>. Mamedova L.V. Estimation of the quality of medical aid in otosurgery. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(4):61–64. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23011376/>.
 25. Дубинцев И.Д., Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтик С.Ю. Окислительная модификация белков костной ткани височной кости у пациентов при реконструктивно-санитизирующей отоларингологии в зависимости от сроков заболевания. *Российская оториноларингология*. 2019;(1):34–40. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-34-40>. Dubinets I.D., Sinitsky A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kuhtik S.Yu. Oxidative modification of bone proteins of the temporal bone in patients with reconstructive-sanitizing otosurgery depending on the duration of the disease. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(1):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-34-40>.
 26. Коровин П.А., Сыроежкин Ф.А., Дворянчиков В.В., Голованов А.Е., Гофман В.Р., Исаченко В.С., Стяжкин Д.Д. Профилактика адгезивного процесса в барабанной полости при операциях на среднем ухе. *Российская оториноларингология*. 2019;(2):42–48. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-42-48>. Korovin P.A., Syroezhkin F.A., Dvoryanchikov V.V., Golovanov A.E., Hoffman V.R., Isachenko V.S., Styazhkin D.D. Prevention of the adhesive process in the tympanic cavity during operations on the middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(2):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-42-48>.
 27. Корнеев А.А., Левина Е.А., Вяземская Е.Е., Левин С.В., Скирипичников И.Н. Пространственный кластерный анализ в моделировании доступности медицинской помощи пожилым пациентам с нарушениями слуха. *Российская оториноларингология*. 2021;(6):8–19. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-8-19>. Korneenkov A.A., Levina E.A., Vyazemskaya E.E., Levin S.V., Skirpichnikov I.N. Spatial cluster analysis in modeling the accessibility of medical care to elderly patients with hearing impairments. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;(6):8–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-8-19>.

28. Юкачева А.А., Дубинец И.Д. Эволюция реконструктивно-санирующих оперативных вмешательств при хроническом гнойном среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2019;(2):77–84. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-77-84>.
Yukacheva A.A., Dubinets I.D. Evolution of reconstructive-sanitizing surgical interventions in chronic purulent otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(2):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-77-84>.
29. Матроскин А.Г., Рахманова И.В. Функционирование внутреннего и среднего уха у детей первого года жизни по данным многофакторного анализа. *Российская оториноларингология*. 2020;(6):42–49. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-42-49>.
Matroskin A.G., Rakhmanova I.V. Functioning of the inner and middle ear in children of the first year of life according to multivariate analysis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;(6):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-42-49>.
30. Аникин И.А., Захарова Г.П., Астащенко С.В., Сапоговская А.С. Двигательная активность мерцательного эпителия тимпанального устья слуховой трубы у пациентов с патологией среднего и внутреннего уха. *Российская оториноларингология*. 2018;(3):9–13. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-3-9-13>.
Anikin I.A., Zakharova G.P., Astashchenko S.V., Sapogovskaya A.S. Motor activity of the atrial epithelium of the tympanal mouth of the auditory tube in patients with pathology of the middle and inner ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(3):9–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-3-9-13>.
31. Мейтель И.Ю., Сотникова Л.С., Русецкий Ю.Ю., Спиранская О.А. Применение эндоскопа на этапах хирургического лечения хронического гнойного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2018;(6):104–110. Режим доступа: <https://entru.org/2018-6-104-110.html>.
Meitel I.Yu., Sotnikova L.S., Rusetsky Yu.Yu., Spiranskaya O.A. The use of an endoscope at the stages of surgical treatment of chronic purulent otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;(6):104–110. (In Russ.) Available at: <https://entru.org/2018-6-104-110.html>.
32. Гаров Е.В., Сидорова Н.Г., Зеленкова В.Н., Лаврова А.С., Акмудиева Н.Р. Анализ эффективности тимпанопластики у больных хроническим перфоративным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(6):8–11. <https://doi.org/10.17116/otorino201468-11>.
Garov E.V., Sidorova N.G., Zelenkova V.N., Lavrova A.S., Akmudieva N.R. Analysis of the effectiveness of tympanoplasty in the patients presenting with chronic otitis media complicated by perforation. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(6):8–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201468-11>.
33. Богомилский М.Р., Иванчикин С.А. Слухулучшающие операции у детей: современное состояние проблемы. Часть I: тимпанопластика и мирингопластика. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(3):99–103. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/3/downloads/ru/030042-46682012327>.
Bogomil'skiĭ M.R., Ivanichkin S.A. Hearing-enhancing surgery in the children: the current state-of-the-art. Part 1. Tympanoplasty and myringoplasty. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(3):99–103. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/3/downloads/ru/030042-46682012327>.
34. Дубинец И.Д. Прогнозирование степени потери слуха в отохирургии при хроническом среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2017;(4):39–44. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-39-44>.
Dubinets I.D. Prediction of the degree of hearing loss in otosurgery in chronic otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(4):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-39-44>.
35. Дискаленко В.В., Виноградов И.И. Современное состояние проблемы хирургической реабилитации больных с хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха. В: *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Н.П. Симановский – основоположник отечественной оториноларингологии», посвященной 150-летию со дня рождения Н.П. Симановского, Санкт-Петербург, 4–5 февраля 2004 г. М.; 2004*. Diskalenko V.V., Vinogradov I.I. The current state of the problem of surgical rehabilitation of patients with chronic inflammatory diseases of the middle ear. In: *Materials of the All-Russian scientific and practical conference "N.P. Simanovsky – the founder of Russian otorhinolaryngology", dedicated to 11th the 150th anniversary of the birth of N.P. Simanovsky, St Petersburg, February 4–5, 2004*. Moscow; 2004. (In Russ.)
36. Аллахверанов Д.А., Диаб Х.М., Корвяков В.С. Целесообразность антибактериальной терапии при хирургическом лечении туботимпанальной формы хронического гнойного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2017;(2):104–112. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-104-112>.
Allakhveranov D.A., Diab H.M., Korvyakov V.S. The expediency of antibacterial therapy in the surgical treatment of tubotympanal form of chronic purulent otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-2-104-112>.
37. Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Корвяков В.С., Хасан Б.С., Пашинина О.А., Михалевич А.Е., Панина О.С. Пластические результаты хирургического лечения пациентов с дефектами височной кости средней черепной ямки (третья или заключительная часть статьи: «Результаты хирургического лечения пациентов с дефектами височной кости средней черепной ямки»). *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;(2):22–30. <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-22-30>.
Diab H.M., Daikhes N.A., Korvyakov V.S., Hasan B.S., Pashinina O.A., Mikhalevich A.E., Panina O.S. Plastic results of surgical treatment of patients with defects of the temporal bone of the middle cranial fossa (the third or final part of the article: "Results of surgical treatment of patients with defects of the temporal bone of the middle cranial fossa"). *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;(2):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-22-30>.
38. Рондалева А.В. Клинико-патогенетические особенности и исходы отогенных внутричерепных осложнений при остром и хроническом гнойном среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2022;(3):80–85. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-80-85>.
Rondaleva A.V. Clinical and pathogenetic features and outcomes of otogenic intracranial complications in acute and chronic purulent otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;(3):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-80-85>.
39. Голованова Л.Е., Артюшкин С.А., Огородникова Е.А., Бобошко М.Ю. Современные возможности слуховой реабилитации лиц пожилого и старческого возраста. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;(3):11–22. <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2020-26-3-11-22>.
Golovanova L.E., Artyushkin S.A., Ogorodnikova E.A., Boboshko M.Y. Modern ways of auditory rehabilitation of elderly people. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;(3):11–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2020-26-3-11-22>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Исаченко В.С., Хамгушкеева Н.Н.
 Концепция и дизайн исследования – Исаченко В.С., Хамгушкеева Н.Н.
 Написание текста – Цыдыпова Д.А., Сотникова К.И.
 Сбор и обработка материала – Блинова М.А., Сотникова К.И.
 Обзор литературы – Блинова М.А., Сотникова К.И.
 Перевод на английский язык – Блинова М.А.
 Анализ материала – Исаченко В.С.
 Статистическая обработка – Цыдыпова Д.А.
 Редактирование – Исаченко В.С.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Дворянчиков В.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vadim S. Isachenko, Nataliia N. Khamgushkeeva
 Study concept and design – Vadim S. Isachenko, Nataliia N. Khamgushkeeva
 Text development – Dolgorma A. Tsydyпова, Kseniya I. Sotnikova
 Collection and processing of material – Marina L. Blinova, Kseniya I. Sotnikova
 Literature review – Marina L. Blinova, Kseniya I. Sotnikova
 Translation into English – Marina L. Blinova
 Material analysis – Vadim S. Isachenko
 Statistical processing – Dolgorma A. Tsydyпова
 Editing – Vadim S. Isachenko
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Dvoryanchikov

Информация об авторах:

Исаченко Вадим Сергеевич, д.м.н., доцент, заместитель главного врача по хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>; visachenko@niilor.ru

Хамгушкева Наталия Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; Scopus Author ID: 57189072283; <https://orcid.org/0000-0002-4276-651X>; nataliyalor@gmail.com

Блинова Марина Леонидовна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-2163-7524>; m.blinova@niilor.ru

Цыдыпова Долгорма Андреевна, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-7416-904X>; dolgorma1995@gmail.com

Сотникова Ксения Игоревна, ординатор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-8659-0480>; sotnikovakseniya302@gmail.com

Дворянчиков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; Scopus Author ID: 55543501700; <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>; 3162256@mail.ru

Information about the authors:

Vadim S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>; visachenko@niilor.ru

Nataliia N. Khamgushkeeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pathology of the Outer, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4276-651X>; nataliyalor@gmail.com

Marina L. Blinova, Junior Researcher, Department of Pathology of the Outer, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2163-7524>; m.blinova@niilor.ru

Dolgorma A. Tsydyпова, Postgraduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7416-904X>; dolgorma1995@gmail.com

Kseniya I. Sotnikova, Resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8659-0480>; sotnikovakseniya302@gmail.com

Vladimir V. Dvoryanchikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>; 3162256@mail.ru

Особенности формирования менопаузального метаболического синдрома при артериальной гипертензии

Л.А. Руюткина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>, larut@list.ru

Д.С. Руюткин¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>, dr79@mail.ru

Л.В. Щербакова², <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, 9584792@mail.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. Концепция стадирования кардиометаболических заболеваний (КМЗ) при кластеризации компонентов метаболического синдрома (МС) тесно связана с инсулинорезистентностью (ИР), зависимой от статуса половых гормонов и возраста. Предполагается, что формирование менопаузального МС стартует в перименопаузе вследствие изменения функционального состояния оси «гипофиз – яичники». Однако механизмы, объясняющие половые различия ИР, особенно в период менопаузального перехода, не установлены.

Цель. Оценить взаимосвязи маркеров МС в когорте женщин 35–59 лет без нарушений углеводного обмена с различным функциональным состоянием яичников в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и влияния возраст-ассоциированных факторов.

Материалы и методы. У 88 нормогликемических женщин 35–59 лет с различным функциональным состоянием оси «гипофиз – яичники» и разделенных на 2 группы в зависимости от наличия АГ определены: ИМТ, окружность талии (ОТ), уровни артериального давления (АД), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПВП, ФСГ и эстрадиола, гликемии натощак (ГН), индекс ТуГ. С помощью SPSS (версия 13) оценивали МЕ (25–75%), межгрупповые различия по критерию Манна – Уитни, проводили корреляционный анализ по Спирмену и частичный для нивелирования влияния возраста.

Результаты. Наибольший спектр значимых ассоциаций, независимых от возраста и в тандеме с ним, выявлен только в группе пациенток с АГ: у ОТ и ГН, усиливающих при уровнях ФСГ > 25 мЕд/л; у липидных параметров между собой и с ГН; ТуГ с уровнями ФСГ и эстрадиола, а также ТуГ со всеми параметрами с акцентом на ОТ и ХС-ЛПВП.

Выводы. В процессе формирования менопаузального МС при АГ значимые взаимосвязи традиционных маркеров КМЗ с индексом ТуГ, отражающим наличие ИР через взаимосвязи углеводного и липидного обменов, находятся под частичным влиянием уровней ФСГ и эстрадиола в тандеме с возраст-ассоциированными показателями: длительностью АГ и постменопаузы.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, инсулинорезистентность, постменопауза, индекс ТуГ, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, кардиометаболический риск

Для цитирования: Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Щербакова Л.В. Особенности формирования менопаузального метаболического синдрома при артериальной гипертензии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):357–365. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-357-365>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the formation of menopausal metabolic syndrome in arterial hypertension

Lyudmila A. Ruyatkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>, larut@list.ru

Dmitriy S. Ruyatkin¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>, dr79@mail.ru

Liliya V. Shcherbakova², <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, 9584792@mail.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Introduction. The concept of staging of cardiometabolic diseases (CMD) in the clustering of metabolic syndrome (MS) components is closely related to insulin resistance (IR), which depends on the status of sex hormones and age. It is assumed that the formation of menopausal MS starts in perimenopause due to changes in the functional state of the pituitary-ovarian axis. However, mechanisms explaining sex differences in IR, especially during the menopausal transition, have not been established.

Aim. To evaluate the relationship of MS markers in a cohort of women aged 35–59 years without carbohydrate metabolism disorders with different functional state of the ovaries, depending on the presence of arterial hypertension (AH) and the influence of age-associated factors.

Materials and methods. In 88 normoglycemic women aged 35–59 years with different functional state of the pituitary-ovarian axis and divided into 2 groups depending on the presence of hypertension, the following were determined: BMI, waist circumference (WC), levels of blood pressure (BP), triglycerides (TG), HDL cholesterol, FSH and estradiol, fasting glucose (FG), TyG index. SPSS (version 13) assessed ME (25–75%); intergroup differences according to the Mann-Whitney test; Correlation analysis according to Spearman and partial correlation were performed to level the effect of age.

Results. The largest range of significant associations, independent of age and in tandem with it, was found only in the group of patients with hypertension: in OT and FG, which increase at FSH levels > 25 mU/l; lipid parameters among themselves and with FG; TyG with FSH and estradiol levels, and TyG with all parameters focusing on OT and HDL cholesterol.

Conclusions. In the process of the formation of menopausal MS in AH, significant relationships of traditional CMD markers with the TyG index, which reflects the presence of IR through the relationship of carbohydrate and lipid metabolism, are partially influenced by FSH and estradiol levels in tandem with age-associated indicators: the duration of AH and postmenopause.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, insulin resistance, postmenopause, TyG index, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, cardio-metabolic risk

For citation: Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Shcherbakova L.V. Features of the formation of menopausal metabolic syndrome in arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):357–365. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-357-365>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) по-прежнему лидирует как в медицинском, так и социальном плане, затрагивая около 25% населения в целом и, что более тревожно, около 40% взрослых во всем мире старше 40 лет [1]. В последние годы в концепции МС преобладает кардиометаболический подход, стартовавший консенсусным междисциплинарным документом в 2009 г. [2], включившим в понятие МС кластер как минимум трех из пяти факторов риска: повышенное артериальное давление (АД), дислипидемию (повышение уровня триглицеридов, ТГ, и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПВП), повышенный уровень глюкозы натощак (ГН) и центральное ожирение, которые в совокупности приводят к повышенному кардиометаболическому риску (КМР). Под ним понимают повышенную склонность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): инсульту, инфаркту миокарда и заболеваниям периферических артерий, а также обменным нарушениям, таким как сахарный диабет 2-го типа (СД2) [3]. По сути, концепция КМР акцентирует прогностическую роль МС с акцентом на инсулинорезистентность (ИР) [4].

Современная трактовка ИР значимо изменилась со времен ее начальной формулировки: от сугубо эндокринологической в тесной связи с ожирением и нарушениями углеводного обмена (НУО) до междисциплинарного ведущего патогенетического звена КМР [5]. Предложена система стадирования кардиометаболических заболеваний (КМЗ) для определения уровня риска диабета, смертности от всех причин и ССЗ, валидированная с этой целью на основе больших национальных когорт CARDIA и NHANES III [6]. Это направление получило свое развитие на Консенсусной конференции AACE/ACE 2014 г. по ожирению: среди факторов риска, связанных с ИР, выделили традиционные маркеры

МС [2]: прежде всего окружность талии (ОТ), артериальную гипертензию (АГ), ХС-ЛПВП, ТГ, ГН; их отсутствие определили эквивалентным 0-й стадии КМЗ [7].

ИР рассматривают как биомаркер возрастного ухудшения здоровья и сокращения продолжительности жизни [8]. Остается неясным, является ли ИР следствием преклонного хронологического возраста и маркером старения, либо увеличением частоты дисфункции органов и тканей, участвующих в ее формировании [9]. ИР и зеркальное к ней понятие инсулинчувствительности, лежащие в основе взаимосвязи различных нозологий кластера КМЗ, имеют половые и расовые различия [10]. В последние годы рассмотрение гендерных и половых различий стало приоритетной темой в различных областях медицины [11]. Показано, что сердечно-сосудистый риск, связанный с МС, на протяжении всей жизни значительно зависит от пола и статуса половых гормонов [12].

По данным популяционных исследований МС у женщин в постменопаузе встречается вдвое чаще, достигая в ряде стран 46% [13], по некоторым данным – от 30 до 70% [14]. Акцентируя внимание на риске и исходах ССЗ при СД2 у женщин, L. Arnetz et al. в 2014 г. обосновывают необходимость разработки гендер-специфических рекомендаций в его лечении [15]. Позднее, в 2020 г., R. de Ritter et al., ссылаясь на крупномасштабные систематические обзоры с метаанализами, показали, что избыточный риск макрососудистых осложнений, связанных с диабетом, значительно выше у женщин, чем у мужчин [16].

Механизмы, объясняющие половые различия ИР, не установлены; в относительном риске КМЗ могут иметь особое значение половые особенности в антропометрии тела и характере накопления жировой ткани [16], особенно в период менопаузального перехода [14]. Поскольку во время менструального цикла общая чувствительность к инсулину у женщин не подвержена

серьезным изменениям [17], предполагается, что формирование менопаузального МС стартует в перименопаузе, и оно обусловлено изменением функционального состояния оси «гипофиз – яичники». В этот период резко меняются уровни эстрадиола и ФСГ [18]. Особое внимание привлекает эстрадиол (Е2) – один из основных гормонов, повышающих чувствительность к инсулину и снижающих резистентность к нему в периферических тканях [19].

Цель – оценить взаимосвязи маркеров кардиометаболических заболеваний, тесно связанных с ИР, в когорте женщин 35–59 лет без нарушений углеводного обмена с различным функциональным состоянием яичников в зависимости от наличия артериальной гипертензии и влияния возраст-ассоциированных факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное сравнительное исследование амбулаторных пациенток с АГ и нормотензивных женщин в зависимости от возраста и функционального состояния оси «гипофиз – яичники». Критерии исключения: нарушения углеводного обмена (НУО) и другие эндокринные заболевания; ранее диагностированные ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность; указания в анамнезе на перенесенные острые сердечно-сосудистые осложнения; нарушения ритма и проводимости; менопаузальная гормональная терапия; сопутствующие заболевания в стадии обострения.

Группу 1 составили 30 условно здоровых женщин в возрасте 43,00 (40,00; 46,25) лет без наследственной отягощенности по ССЗ и НУО. В группу 2 вошли 58 женщин 50,00 (43,75; 53,00) лет с длительностью АГ 3,21 (1,00; 5,00) без регулярной антигипертензивной терапии с наследственной отягощенностью по ССЗ в 75%. Никакую фоновую терапию, кроме гипотензивной, при наличии АГ пациентки не принимали.

Обследованные женщины имели различное функциональное состояние яичников: в группе 1 менопауза была у 6 (20,0%) женщин, в группе 2 – у 32 (55,2%). Отметим, что в обеих группах часть женщин находилась в перименопаузе, включая позднюю пременопаузу и раннюю постменопаузу, что характеризуется повышением уровней ФСГ > 25 мЕд/л [20].

Определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Показатели гликемии натощак (ГН) в капиллярной крови оценивались дважды глюкозооксидазным методом, в анализ включались средние показатели; параметры липидного спектра – ХС-ЛПВП и триглицериды (ТГ) определяли ферментативным калориметрическим методом на анализаторе IMMULITE 2000XPI. Инсулин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и эстрадиол (Е2) определяли иммуноферментным методом также на анализаторе IMMULITE. Индексы НОМА2-IR и НОМА2-%В рассчитывали по инсулину с помощью НОМА2-calculator [21]. Индекс ТГ/глюкоза (ТyG-индекс) рассчитывали по формуле: $TyG\text{-индекс} = \ln [TГН \text{ (мг/дл)}$

$\times ГН \text{ (мг/дл)} / 2]$, где $\ln$ – логарифм, ТГ – триглицериды натощак, ГН – гликемия натощак [4].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ SPSS (версия 13). Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. В связи с ненормальностью распределения непрерывных показателей данные представлены в виде Me (25; 75%), где Me – медиана, 25 и 75 – квартили 1-й и 3-й. Оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни (МУ). Для выявления зависимостей использовали корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена). Для нивелирования влияния возраста применили частичную корреляцию (partial correlation). В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Статистический анализ частично проведен в рамках ГЗ №122031700094-5.

Этика

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации №3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении групп (табл. 1) у больных АГ женщин основные характеристики метаболического синдрома: антропометрические (ИМТ, ОТ), гемодинамические (САД и ДАД) и метаболические (липидные, ТГ, ХС-ЛПВП, ГН) значимо превышали таковые в группе контроля. Отметим, что повышение уровней тощаковой гликемии в группе 2 ($p = 0,011$) имело место в рамках референсных показателей при отсутствии НУО у обследованных женщин, что подтверждается сохранением инсулин-продуцирующей способности β -клеток по данным индекса НОМА2-%В (табл. 1); одновременно повышение уровней индексов НОМА2-IR и TyG отражает наличие ИР у пациенток с АГ.

Показатели оси «гипофиз – яичники» между группами не различались (табл. 1) при тенденции к повышению уровней ФСГ у пациенток с АГ, что объяснимо характеристикой групп по числу женщин в постменопаузе, указанной выше. Кроме того, группы различались между собой по возрасту, что определяет необходимость оценки его ассоциаций с параметрами функционального состояния оси «гипофиз – яичники». В группе 1 выявлена лишь тенденция к корреляции возраста с ФСГ ($r = 0,327$; $p = 0,078$) при отсутствии таковой с Е2 при наличии этих ассоциаций в группе 2: с ФСГ ($r = 0,517$; $p < 0,001$) и Е2 ($r = -0,325$; $p = 0,013$).

● **Таблица 1.** Сравнение клинико-метаболических и гормональных показателей в группах женщин 35–60 лет в зависимости от наличия АГ, Ме (25; 75%)

● **Table 1.** Comparison of clinical, metabolic and hormonal parameters in groups of women aged 35–60 depending on the presence of AH, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1, n = 30	Группа 2, n = 58	*p ₁₋₂
Возраст, лет	43,00 (40,00; 46,25)	50,00 (43,75; 53,00)	0,001
ИМТ, кг/м ²	25,30 (22,42; 27,39)	30,60 (26,33; 34,30)	<0,001
ОТ, см	76,50 (70,25; 83,25)	89,50 (79,00; 99,00)	<0,001
САД, мм рт. ст.	120,00 (120,00; 130,00)	142,50 (130,00; 160,00)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,00 (70,00; 80,00)	90,00 (80,00; 100,00)	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,00 (1,00; 1,025)	0,92 (0,835; 1,00)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,75 (1,49; 2,13)	2,30 (2,00; 2,500)	<0,001
ГН, ммоль/л	3,60 (3,40; 4,33)	4,20 (3,60; 4,70)	0,011
Инсулин, мкЕд/мл	5,30 (3,80; 7,00)	7,30 (5,15; 12,28)	0,130
ФСГ, мЕд/л	9,10 (5,40; 49,33)	32,75 (6,85; 74,58)	0,066
Эстрадиол, пг/мл	131,00 (73,40; 442,75)	73,40 (73,40; 269,25)	0,171
Туб усл.ед.	8,58 (8,33; 8,80)	8,93 (8,66; 9,17)	<0,001
НОМА2-%B	143,24 (110,50; 168,38)	158,50 (114,60; 191,40)	0,336
НОМА2-IR	1,29 (0,59; 1,27)	2,14 (0,89; 2,72)	0,005

Возраст – некорректируемый показатель, тесно связанный с динамическим состоянием оси «гипофиз – яичники» и кластеризацией менопаузального МС. При этом остается неясным, является ли ИР следствием хронологического возраста и маркером старения либо обусловлена частотой дисфункции органов и тканей, участвующих в ее формировании [9]. Поэтому далее, наряду с корреляционным анализом по Спирмену, был проведен частичный (partial correlation) анализ для нивелирования влияния возраста и уточнения вклада возрастной характеристики во взаимосвязи изучаемых показателей в общей когорте обследованных женщин (группа «1 + 2») и отдельно по группам в зависимости от наличия АГ.

В группе «1 + 2» выявлены значимые корреляции возраста с рядом определяемых и расчетных показателей. Так, он коррелировал положительно с ОТ и ИМТ ($r = 0,456$ и $0,382$; $p < 0,001$); САД ($r = 0,374$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,306$; $p = 0,004$); ГН ($r = 0,309$; $p = 0,004$). Разнонаправленные ассоциации возраста с ТГ ($r = 0,236$; $p = 0,027$) и ХС-ЛПВП ($r = -0,289$; $p = 0,006$) были логически сопоставимы с его корреляционными связями с показателями оси «гипофиз – яичники». Подчеркнем, что сохранение ассоциаций возраста в группе «1 + 2» с ФСГ ($r = 0,543$; $p < 0,001$) и Е2 ($r = -0,336$; $p = 0,001$) объяснимо за счет пациенток с АГ вследствие преобладания в группе 2 женщин в постменопаузе при значимом отличии по возрасту.

Повышенное внимание при оценке КМР уделяется окружности талии (ОТ), поскольку увеличение этого показателя выше нормальных значений является маркером висцерального ожирения и, следовательно, развития ИР и других компонентов МС [22]. Предположение

об абдоминальном ожирении как ключевом медиаторе развития возрастной инсулинорезистентности [9] основывалось на исследованиях без учета пола.

Хотя большинство факторов риска ССЗ являются общими как для мужчин, так и для женщин, менопауза является уникальным дополнительным фактором риска для женщин [23]. При этом возрастной КМР у мужчин и женщин все же развивается в зависимости от пола в связи с изменениями уровней половых гормонов [12]. С. Strack et al. в 2022 г. на основании данных перекрестного обсервационного исследования сообщают, что различные модели распределения жира в организме, особенно абдоминальное ожирение, адипонектин и связанные с ним биомаркеры, могут способствовать половым различиям в КМР и распространенности МС [24].

Считают, что факторы сердечно-сосудистого риска сходны у женщин в поздней пременопаузе и в начале постменопаузы в зависимости от возраста и состава тела [25]. На основании данных SWAN (многоцентрового мультиэтнического продольного исследования женщин среднего возраста) показано, что накопление висцеральной жировой ткани тесно связано с изменением гормонального фона во время перименопаузы, критического периода для управления женским здоровьем [26].

В этой связи особое внимание привлекают корреляционные связи ОТ с ФСГ и Е2. Так, слабая, но значимая отрицательная ассоциация ОТ с уровнями Е2 только при наличии АГ ($r = -0,353$; $p = 0,007$), проявляющаяся и в обобщенной группе женщин ($r = -0,313$; $p = 0,003$), в условиях частичной корреляции исчезает (табл. 2). Аналогично ведут себя корреляции ИМТ с функциональным состоянием оси «гипофиз – яичники», значимые

● **Таблица 2.** Ассоциации показателей ОТ с клинико-биохимическими параметрами у пациенток с АГ (группа 2) и в объединенной группе женщин («1 + 2»)

● **Table 2.** Associations of WC indices with clinical and biochemical parameters in patients with AH (group 2) and in united group of women («1 + 2»)

Показатель	Корреляционный анализ по Спирмену				Частичный корреляционный анализ			
	Группа 2		«Группа 1+2»		Группа 2		Группа «1 + 2»	
	г	р	г	р	г	р	г	р
ИМТ	0,807	<0,001	0,840	<0,001	0,812	<0,001	0,826	<0,001
САД	0,144	0,281	0,425	<0,001	0,103	0,474	0,315	<0,001
ДАД	0,166	0,214	0,418	<0,001	0,176	0,216	0,418	0,004
ГН	0,416	0,001	0,444	<0,001	0,295	0,036	0,332	0,002
ТГ	0,303	0,021	0,392	<0,001	0,268	0,057	0,343	0,002
ХС-ЛПВП	-0,197	0,138	-0,305	0,004	-0,097	0,496	-0,148	0,187
ФСГ	0,143	0,283	0,149	0,166	-0,072	0,616	0,149	0,166
E2	-0,353	0,007	-0,313	0,003	-0,202	0,156	-0,122	0,276
TyG	0,458	<0,001	0,526	<0,001	0,336	0,026	0,424	<0,001

только в группе 2: положительные с ФСГ ($r = 0,260$; $p = 0,049$) и отрицательные с E2 ($r = -0,347$; $p = 0,008$), с их сохранением в общей когорте женщин с ФСГ ($r = 0,260$; $p = 0,014$) и E2 ($r = -0,348$; $p = 0,001$); при коррекции по возрасту эти связи также исчезают. В то же время ОТ, повышение которой маркирует МС, имеет сильные прямые ассоциации с ИМТ в группе «1 + 2» и пациенток с АГ (группа 2) как с учетом возраста ($r_{1+2} = 0,840$ и $r_2 = 0,807$; $p < 0,001$), так и при его нивелировании ($r_{1+2} = 0,826$ и $r_2 = 0,812$; $p < 0,001$) (табл. 2). Сохранение этих ассоциаций и в группе 1 при проведении корреляционного анализа по Спирмену ($r = 0,78$; $p < 0,001$), и partial correlation ($r = 0,83$; $p < 0,001$) определяется значением ИМТ как маркера ожирения, но не МС.

Логичны выявленные ассоциации ОТ с возраст-зависимыми характеристиками: длительностью постменопаузы (ДлПМ) в группах 2 и «1 + 2» ($r_2 = 0,314$; $p = 0,016$ и $r_{1+2} = 0,361$; $p = 0,001$) и длительностью АГ в группе «1 + 2» ($r = 0,600$; $p < 0,001$). ИМТ также коррелирует в группах 2 и «1 + 2» с длительностью АГ ($r_2 = 0,305$; $p = 0,020$ и $r_{1+2} = 0,548$; $p < 0,001$) и постменопаузы ($r_2 = 0,335$; $p = 0,010$ и $r_{1+2} = 0,382$; $p < 0,001$). Эти ассоциации отсутствуют в группе нормотензивных женщин, проявляясь лишь в общей когорте обследованных.

Таким образом, две характеристики массы тела, из которых только ОТ тесно связана с висцеральным накоплением жировой ткани, прямо и сильно коррелируют между собой независимо от возраста, а также с возраст-зависимыми параметрами, длительностью АГ и постменопаузы. В то же время их ассоциации с параметрами функционального состояния оси «гипофиз – яичники» значимы только в условиях традиционного, но не частичного корреляционного анализа. С одной стороны, это можно объяснить выраженной вариабельностью показателей ФСГ и E2 в период перименопаузы, а также индивидуальностью сроков наступления менопаузы [20].

С другой стороны, обращает внимание наличие этих ассоциаций только в группе женщин, имеющих АГ.

Проведенный далее корреляционный анализ антропометрических параметров с гемодинамическими и метаболическими показателями выявил у ИМТ и ОТ в группе «1 + 2» схожие ассоциации с уровнями САД и ДАД, более выраженные у ОТ ($r_{\text{сад}} = 0,425$ и $r_{\text{дад}} = 0,418$; $p < 0,001$), но также значимые у ИМТ ($r_{\text{сад}} = 0,289$; $p = 0,006$ и $r_{\text{дад}} = 0,333$; $p = 0,002$). Однако у ИМТ эти связи полностью исчезали при частичном корреляционном анализе, отражая явную зависимость от возраста, в то время как у ОТ они сохранялись в группе «1 + 2» с САД ($r = 0,315$; $p = 0,004$) и ДАД ($r = 0,332$; $p = 0,002$) (табл. 2). В обзорной работе J.L. Faulkner et al. 2019 г. показано, что увеличение именно висцерального ожирения у женщин в постменопаузе согласуется с гиперсимпатотонусом; симпатическая активация увеличивается с возрастом и у мужчин, и у женщин, но не у молодых женщин, отражая значение этих показателей по мере старения [12]. Ранее был сделан существенный акцент на гиперинсулинемии как важнейшем факторе активации симпатической нервной системы, которая способствует развитию ИР и всем метаболическим последствиям, объединяемым в МС [27].

В развитии данной концепции обсуждаются близкие взаимосвязи ИР, гиперинсулинемии и АГ с формированием при ожирении порочного круга метаболических и гемодинамических нарушений с включением в него механизмов увеличения частоты и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, мышечной ткани, включая кардиомиоциты, а также ткани печени с развитием стеатогепатоза и усугублением нарушений липидного обмена [28]. Подобный взгляд согласуется с упомянутым выше мнением об ИР как биомаркере возрастного ухудшения здоровья и сокращения продолжительности жизни [8], уточняя и детализируя его.

Современный анализ сложных патофизиологических механизмов развития АГ при ожирении изложен в обзоре Г.А. Чумаковой с соавт. 2021 г. и финализирован в obesity-центрической модели формирования артериальной гипертензии [29]. В нашей работе ассоциации ОТ с уровнями АД выявлены в условиях нивелирования возраста и только в группе пациенток с АГ. По параметрам инсулинемии группы не отличались, что при выявленном спектре различий по клинико-биохимическим маркерам МС определяет особый интерес к ассоциациям ОТ с тощаковой гликемией.

Так, выявлена прямая связь ОТ с ГН в группе 1 ($r = 0,380$; $p = 0,038$) и группе 2 ($r = 0,416$; $p = 0,002$) с ее усилением (табл. 2) в группе «1 + 2» ($r = 0,444$; $p < 0,001$), а также у пациенток с АГ и уровнями ФСГ > 25 мЕд/л ($r = 0,505$; $p = 0,005$). Одновременно ГН положительно коррелирует в группе 2 с ФСГ ($r = 0,279$; $p = 0,036$) и отрицательно с уровнями Е2 ($r = -0,333$; $p = 0,011$). Однако при нивелировании влияния возраста сохраняется только прямая связь ОТ с ГН как в общей группе женщин ($r = 0,348$; $p = 0,001$), так и в группах 1 и 2 ($r_1 = 0,391$ и $r_2 = 0,295$; $p = 0,036$); в этой ситуации ассоциации с уровнями ФСГ и Е2 уходят вследствие их указанной выше корреляции с возрастом. Также выявлены слабые, но значимые ассоциации ДлПМ с САД, но не с ДАД в группе «1 + 2» ($r = 0,244$; $p = 0,022$), а также с ГН в группах 2 ($r = 0,307$; $p = 0,020$) и «1 + 2» ($r = 0,353$; $p = 0,001$). Подчеркнем, что в исследование были включены женщины без нарушений углеводного обмена.

Свой вклад в подобную траекторию гликемии вносят уровни АД, что отражается в значимых корреляциях между ГН и САД ($r = 0,286$; $p = 0,007$) в группе «1 + 2» с их сохранением при нивелировании влияния возраста ($r = 0,219$; $p = 0,050$), принимая во внимание ассоциации возраста с САД ($r = 0,374$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,306$; $p = 0,004$). Кроме того, в тандеме возрастных факторов, ассоциированных у САД с тенденцией к повышению ГН по мере длительности постменопаузы, показатели АД коррелируют с ОТ, которая имеет прямые ассоциации с ГН с их усилением при наличии АГ при уровнях ФСГ > 25 мЕд/л. Полученные нами данные совпадают с мнением J.N.C. Fonseca et al. 2018 г. о менопаузальном статусе как независимом предикторе риска для повышения уровней глюкозы крови натощак и артериального давления [30]. При этом взаимосвязи между параметрами КМЗ у женщин в перименопаузе, как и влияние на них уровней ФСГ и Е2, остаются предметом исследований и дискуссии.

Среди характеристик дислипидемии в составе МС с акцентом на ИР особое внимание привлекают ТГ и ХС-ЛПВП [26]. К указанным выше их ассоциациям в группе «1 + 2» с возрастом, а возраста – с показателями оси «гипофиз – яичники» также выявлены связи ТГ и ХС-ЛПВП с длительностью АГ ($r_{\text{ТГ}} = 0,399$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = 0,481$; $p < 0,001$) и постменопаузы ($r_{\text{ТГ}} = 0,314$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,334$; $p \leq 0,003$), а также с уровнями ФСГ ($r_{\text{ТГ}} = 0,235$; $p = 0,028$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,251$; $p = 0,018$) и Е2 ($r_{\text{ТГ}} = -0,240$; $p = 0,024$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = 0,219$; $p = 0,040$). При отсутствии ассо-

циаций липидных параметров в группе 1, в группе 2 оставались значимыми связи ХС-ЛПВП с ДлПМ ($r = -0,289$; $p = 0,028$), ФСГ ($r = -0,293$; $p < 0,032$) и Е2 ($r = -0,00282$; $p = 0,032$); у ТГ только с Е2 ($r = -0,346$; $p = 0,008$); при коррекции по возрасту эти связи ослабевали до тенденции.

Уровни ТГ прямо и значимо коррелируют с ОТ в общей когорте женщин как при стандартном, так и частичном корреляционном анализе; при анализе по группам эта зависимость выявлена только в группе 2 с ослаблением при partial correlation до тенденции (табл. 2). Ассоциации ТГ и ХС-ЛПВП в группе «1 + 2» с уровнями САД ($r_{\text{ТГ}} = 0,302$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,325$; $p \leq 0,004$) и ДАД ($r_{\text{ТГ}} = 0,282$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,240$; $p \leq 0,024$) оставались значимыми при нивелировании влияния возраста, но отсутствовали в группе 2. Уровни ХС-ЛПВП коррелировали с ОТ только в группе «1 + 2» (табл. 2). Выявленные ассоциации у ТГ и ХС-ЛПВП в общей группе женщин с уровнями ГН ($r_{\text{ТГ}} = 0,353$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,376$; $p \leq 0,001$) и между собой ($r_{\text{ТГ с ХС-ЛПВП}} = -0,564$; $p < 0,001$), практически аналогичные в группе 2 ($r_{\text{ТГ}} = 0,340$; $p = 0,009$ и $r_{\text{ХС-ЛПВП}} = -0,367$; $p = 0,005$); а также $r_{\text{ТГ с ХС-ЛПВП}} = -0,414$; $p \leq 0,001$), сохранялись значимыми при частичной корреляции и в общей группе и в группе 2 при отсутствии в группе 1.

Итак, возраст оказывает частичное влияние на принципиальные липидные дефиниции метаболического синдрома у пациенток с АГ. Отметим, что более стабильные ассоциации с маркерами метаболической дислипидемии, ТГ и ХС-ЛПВП обнаружены у Е2 только при наличии АГ. С этими результатами совместима описанная выше динамика корреляций ОТ с показателями функционального состояния оси «гипофиз – яичники» в зависимости от варианта корреляционного анализа. Так, эти ассоциации значимы только в группе 2 с их проявлением в общей когорте женщин с последующим исчезновением при нивелировании влияния возраста. При этом ОТ находится в центре значимых ассоциаций с другими компонентами МС, выявленных при проведении partial correlation в когорте женщин 35–59 лет.

Возрастной кардиометаболический риск развивается в зависимости от пола в связи с изменениями уровней половых гормонов [12]. Подчеркивая, что переход от пременопаузы к постменопаузе различается по продолжительности и симптоматике, С. Strack et al. считают, что оценка менопаузального статуса в эпидемиологических исследованиях не является тривиальной задачей, как и отсутствие стандартных маркеров менопаузального статуса [24].

Патогенетически параметры МС объединены инсулинорезистентностью, что определяет значение оценки ее параметров в зависимости от функционального состояния оси «гипофиз – яичники». При отсутствии различий между группами по инсулинемии (табл. 1) в качестве маркера ИР представляет интерес индекс TyG-логарифмическое отношение уровней ГН и ТГ [4], тем более что указанные выше отрицательные ассоциации Е2 с уровнями ГН и ТГ в группе 2 сохраняются в виде тенденции и при частичной корреляции ($r_{\text{ГН}} = -0,244$; $p = 0,084$ и $r_{\text{ТГ}} = -0,264$; $p = 0,061$).

Помимо значимого влияния возраста на индекс TyG в группе 2 ($r = 0,271$; $p = 0,039$) и в общей группе женщин ($r = 0,320$; $p = 0,002$) при отсутствии такового в группе 1, TyG также коррелирует с длительностью постменопаузы в группе 2 ($r = 0,303$; $p = 0,021$), что тесно связано с влиянием на него уровней ФСГ ($r = 0,312$; $p = 0,017$) и Е2 ($r = -0,393$; $p = 0,002$). Сохранение указанных связей TyG с ДлПМ в группе «1 + 2» ($r = 0,338$; $p = 0,001$), при некотором ослаблении с ФСГ ($r = 0,211$; $p = 0,049$) и Е2 ($r = -0,262$; $p = 0,14$), а также усиление связи TyG с Е2 ($r = -0,327$; $p = 0,019$) при частичной корреляции в группе 2 подчеркивает значение гормонального статуса оси «гипофиз – яичники» в формировании ИР именно при АГ. Последняя корреляция также отражает важность соотношения ГН и ТГ в оценке ИР с помощью индекса TyG , что при анализе указанных выше отдельных корреляций Е2 с ГН и ТГ было только тенденцией.

В общей когорте женщин значимы связи TyG с длительностью АГ ($r = 0,413$; $p < 0,001$), ИМТ, САД ($r_{\text{ИМТ}} = 0,437$ и $r_{\text{САД}} = 0,389$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,301$; $p = 0,004$). Наиболее тесные связи в общей когорте женщин TyG образует с ОТ ($r = 0,525$; $p < 0,001$), отражая ее роль как клинического маркера ИР, и ХС-ЛПВП ($r = -0,557$; $p < 0,001$), подчеркивая значимость этого показателя в качестве биохимической характеристики МС. При частичной корреляции несколько ослабевают, но сохраняются в группе «1 + 2» связи TyG с параметрами МС, за исключением ФСГ и Е2. Так, TyG коррелирует с ОТ ($r = 0,424$; $p < 0,001$) и ХС-ЛПВП ($r = -0,488$; $p < 0,001$), уровнями САД ($r = 0,344$; $p = 0,002$) и ДАД ($r = 0,293$; $p = 0,008$). В группе 2 при некотором ослаблении прямой ассоциации TyG с ОТ при partial correlation ($r = 0,336$; $p = 0,016$), в отличие от анализа по Спирмену ($r = 0,458$; $p < 0,001$), отрицательные связи с уровнями ХС-ЛПВП практически не изменяются в зависимости от вида корреляционного анализа: по Спирмену ($r = -0,432$; $p = 0,002$) и partial correlation ($r = -0,436$; $p = 0,001$), т. е. корреляционные ассоциации индекса TyG , отражающего соотношение уровней ТГ и ГН, по сути, связывают все параметры МС между собой, акцентируя внимание на корреляциях с ОТ и ХС-ЛПВП.

Роль гипертриглицеридемии в нарушении регуляции метаболизма глюкозы и прогнозе СД 2-го типа признана, конкретные механизмы этой связи уточняются. Наиболее вероятным предполагали опосредованный характер этого влияния через повышенный уровень незэстерифицированных жирных кислот, однако при попытке ревизии концепции липотоксичности сочли более вероятным прямое воздействие повышенных ТГ на гомеостаз глюкозы как раннего и ключевого признака [31]. На основании проспективных исследований акцентируют тандемное влияние повышения уровней ТГ и снижения ХС-ЛПВП в развитии нарушений углеводного обмена [32].

С этим согласуются полученные нами данные о более высоких референсных уровнях гликемии у пациенток с АГ в отличие от нормотензивных женщин (табл. 1). ГП в обобщенной когорте женщин при нивелировании вли-

яния возраста значимо положительно коррелировала с показателями ТГ ($r = 0,297$; $p = 0,007$) и отрицательно – с ХС-ЛПВП ($r = -0,297$; $p = 0,012$). W. Yu et al. в 2022 г. подчеркивают, что у женщин в перименопаузе с низким уровнем ХС-ЛПВП риск сахарного диабета выше, чем у здоровых, в 2,2 раза. Также при анализе временной связи ТГ и ХС-ЛПВП с ИР авторы обнаружили двунаправленность этих отношений [26].

В эпидемиологических и рандомизированных клинических исследованиях показано, что эстрогены и эстрогеновые рецепторы (ER) участвуют в регуляции энергетического обмена через метаболизм глюкозы и липидов [33]. M. Li et al. в 2022 г., обобщая результаты различных исследований о меньшей частоте метаболических нарушений и ИР у женщин в пременопаузе, чем у мужчин, подчеркивают, что этот эффект значительно уменьшается при достижении постменопаузального периода [34]. Женские половые гормоны, в первую очередь эстрадиол, защищая от ИР за счет активации ER- α во многих тканях, являются детерминантами степени ожирения и распределения жировой ткани в дополнение к метаболизму глюкозы и чувствительности к инсулину. Авторы также рассматривают уровни ГН в тесной связи с показателями ТГ. Показано, что мужские и женские половые гормоны, а также сами половые хромосомы вмешиваются в контроль не только инсулин-глюкозного гомеостаза, но и артериального давления [12].

Метаболический синдром – гетерогенное явление с возрастными и половыми вариациями в кластерах компонентов, что может иметь важное значение для интерпретации связи между МС и риском смертности [35]. Независимо от возраста или пола АГ наиболее постоянно присутствует в комбинациях МС, наиболее сильно связанных со смертностью. Фактически повышенное АД в отсутствие других факторов риска было в значительной степени связано со смертностью у мужчин (ОР, 95% ДИ = 1,56, 1,33–1,84), женщин (ОР = 1,62, 1,44–1,81) и у молодых людей (ОР = 1,61, 1,45–1,79) [36].

В продолжение классической работы G.M. Reaven 2003 г. о тесной взаимосвязи эссенциальной гипертензии с ИР [37], позднее по итогам многофакторного регрессионного анализа продемонстрирована значимая взаимосвязь между возрастом и показателем ИР – SSPG (steady-state plasma glucose – при проведении теста на супрессию инсулина, тесно коррелирующего с результатами гиперинсулинемического эугликемического клэмп) при прогнозировании систолического АД ($p = 0,023$) [38]. В стратифицированном анализе SSPG, но не возраст был независимым предиктором САД и ДАД в группе ≥ 52 лет при обратной ситуации в более молодой группе, т. е. взаимосвязь между ИР и АД может изменяться с возрастом, а не просто потому, что пожилая группа более резистентна к инсулину. Более того, исследования долгожителей позволяют заключить, что долголетию способствует здоровый метаболический профиль [39].

По результатам эпидемиологического исследования распространенность компонентов МС и их связь с впервые возникшим СД2 или АГ различались в зависимости от пола

и заболевания. Авторы обосновывают необходимость выделения специфических фенотипов преметаболического синдрома, что важно для прогнозирования и предотвращения развития СД2 и АГ [40]. С этим согласуются данные Study of Women's Health Across the Nation о рациональности использования маркеров МС с акцентом на параметры ИР в прогностических и профилактических схемах в перименопаузе [26].

Выводы

Окружность талии в сравнении с ИМТ имеет больший спектр значимых и более тесных ассоциаций с компонентами метаболического синдрома в когорте женщин 35–59 лет как возраст-зависимыми, так и при нивелировании влияния возраста.

Антропометрические параметры, ОТ и ИМТ коррелируют с длительностью АГ и постменопаузы только в группе пациенток с АГ, проявляясь также в общей когорте обследованных при отсутствии этих связей у нормотензивных женщин.

У женщин без нарушений углеводного обмена уровни гликемии натощак имеют множественные ассоциативные связи с маркерами метаболического синдрома: ОТ, САД, ТГ, ХС-ЛПВП, в т. ч. в тандеме с возрастом и возраст-ассоциированными факторами: длительностью АГ и постменопаузального периода. Эти корреляции наиболее выражены при уровнях ФГС > 25 мЕд/л, маркирующих уже раннюю постменопаузу.

Принципиальные липидные дефиниции метаболического синдрома, ТГ и ХС-ЛПВП находились под значимым влиянием возраста, длительности АГ и постменопаузы в группе пациенток с АГ и в общей когорте женщин аналогично влиянию функционального состояния оси «гипофиз – яичники», в большей степени Е2. Также следует отметить, что влияние ослабевало до тенденции при нивелировании влияния возраста.

Выявленные стойкие значимые ассоциации ТГ и ХС-ЛПВП с уровнями ГН и между собой в общей группе женщин и пациенток с АГ, в т. ч. при нивелировании влияния возраста, свидетельствуют о тесной связи липидного и углеводного обменов при формировании менопаузального метаболического синдрома.

Корреляционные связи индекса TyG с уровнями ФГС и Е2, возрастом и длительностью постменопаузы отражают роль функционального состояния оси «гипофиз – яичники» в формировании инсулинорезистентности; у женщин с АГ ассоциации TyG с уровнями эстрадиола сохраняются и при нивелировании влияния возраста.

Индекс TyG (соотношение ТГ и ГН) значимо коррелирует со всеми параметрами кардиометаболического риска: гемодинамическими, антропометрическими и биохимическими, акцентируя внимание на связях с ОТ и уровнями ХС-ЛПВП при сохранении последних независимо от возраста в общей когорте обследованных женщин и пациенток с АГ.

Поступила / Received 08.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2022
Принята в печать / Accepted 25.11.2022

Список литературы / References

- Hennekens C.H., Andreotti F. Leading Avoidable Cause of Premature Deaths Worldwide: Case for Obesity. *Am J Med.* 2013;126(2):97–98. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.018>.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
- Bodhini D., Mohan V. Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights. *Indian J Med Res.* 2018;148(2):127–129. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_969_18.
- Рятыкина Л.А., Рятыкин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты surrogate оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм.* 2019;1(1):27–33. <https://doi.org/10.14341/omet10082>.
Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism.* 2019;1(1):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10082>.
- Reaven G.M. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004;33(2):283–303. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.002>.
- Guo F., Moellering D.R., Garvey W.T. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(1):110–118. <https://doi.org/10.1002/oby.20585>.
- Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I., Bray G.A., Dagogo-Jack S., Einhorn D. et al. The AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20(9):977–989. <https://doi.org/10.4158/EP14280.PS>.
- Krentz A.J., Viljoen A., Sinclair A. Insulin resistance: a risk marker for disease and disability in the older person. *Diabet Med.* 2013;30(5):535–548. <https://doi.org/10.1111/dme.12063>.
- Karakelides H., Irving B.A., Short K.R., O'Brien P., Nair K.S. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. *Diabetes.* 2010;59(1):89–97. <https://doi.org/10.2337/db09-0591>.
- Fisher G., Tay J., Warren J.L., Garvey W.T., Yasar-Fisher C., Gower B.A. Sex and race contribute to variation in mitochondrial function and insulin sensitivity. *Physiol Rep.* 2021;9(19):e15049. <https://doi.org/10.14814/phy2.15049>.
- Rich-Edwards J.W., Kaiser U.B., Chen G.L., Manson J.E., Goldstein J.M. Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: essentials for investigators. *Endocr Rev.* 2018;39(4):424–439. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00246>.
- Faulkner J.L., Belin de Chantemèle E.J. Sex hormones, aging and cardiometabolic syndrome. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0246-6>.
- Patni R., Mahajan A. The Metabolic Syndrome and Menopause. *J Midlife Health.* 2018;9(3):111–112. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.241951>.
- Slopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczkalinski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018;117:6–10. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009>.
- Arnetz L., Ekberg N.R., Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:409–420. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S51301>.
- de Ritter R., de Jong M., Vos R.C., van der Kallen C.J.H., Sep S.J.S., Woodward M. et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0277-z>.
- Lundsgaard A.M., Kiens B. Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism - molecular mechanisms and insulin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:195. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00195>.
- Park S.K., Harlow S.D., Zheng H., Karvonen-Gutierrez C., Thurston R.C., Ruppert K. et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. *Diabet Med.* 2017;34(4):531–538. <https://doi.org/10.1111/dme.13301>.
- Alemamy M. Estrogens and the regulation of glucose metabolism. *World J Diabetes.* 2021;12(10):1622–1654. <https://doi.org/10.4239/wjdv12i10.1622>.

20. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Е.В., Ашрафян Л.А., Балан Е.В., Ермакова Е.И. и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации*. М.; 2021. 86 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
Adamyan L.V., Andreeva E.P., Artemchuk E.V., Ashrafyan L.A., Balan E.V., Ermakova E.Ya. et al. *Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations*. Moscow; 2021. 86 p. (In Russ.) Available at: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
21. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>.
22. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей. *Медицинский совет*. 2020;(7):108–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-108-120>.
Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(7):108–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-108-120>.
23. Stevenson J.C., Tsiligiannis S., Panay N. Cardiovascular Risk in Perimenopausal Women. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):591–594. <https://doi.org/10.2174/1570161116666181002145340>.
24. Strack C., Behrens G., Sag S., Mohr M., Zeller J., Lahmann C. et al. Gender differences in cardiometabolic health and disease in a cross-sectional observational obesity study. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00416-4>.
25. Mandrup C.M., Egelund J., Nyberg M., Lundberg Slingsby M.H., Andersen C.B., Løgstrup S. et al. Effects of high-intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):384.e1–384.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.017>.
26. Yu W., Zhou G., Fan B., Gao C., Li C., Wei M. et al. Temporal sequence of blood lipids and insulin resistance in perimenopausal women: the study of women's health across the nation. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002653. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002653>.
27. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4):52–63. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-52-63>.
Konradi A.O. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiological role and innovative treatment approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(4):52–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-52-63>.
28. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;(1):48–55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*. 2020;(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
29. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. *Артериальная гипертензия*. 2021;(3):260–268. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268>.
Chumakova G.A., Kuznetsova T.Y., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2021;(3):260–268. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268>.
30. Fonseca J.N.C., Rocha T.P.O., Nogueira I.A.L., Melo J.B., Silva B.L., Lopes E.J. et al. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance by HOMA-IR in Menopause. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(3):201–208. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20180009>.
31. Seghieri M., Tricò D., Natali A. The impact of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited. *Diabetes Metab*. 2017;43(4):314–322. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.04.010>.
32. Agarwal T., Lyngdoh T., Dudbridge F., Chandak G.R., Kinra S., Prabhakaran D. et al. Causal relationships between lipid and glycemic levels in an Indian population: A bidirectional Mendelian randomization approach. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0228269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228269>.
33. Yin L., Luo M., Wang R., Ye J., Wang X. Mitochondria in Sex Hormone-Induced Disorder of Energy Metabolism in Males and Females. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:749451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749451>.
34. Li M., Chi X., Wang Y., Setrerrahmane S., Xie W., Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):216. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>.
35. Kuk J.L., Ardern C.I. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2457–2461. <https://doi.org/10.2337/dc10-0942>.
36. Yu W.W., Randhawa A.K., Blair S.N., Sui X., Kuk J.L. Age- and sex-specific all-cause mortality risk greatest in metabolic syndrome combinations with elevated blood pressure from 7 U.S. cohorts. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218307>.
37. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2399–2403. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030087>.
38. Jung C.H., Jung S.H., Lee B., Rosenberg M., Reaven G.M., Kim S.H. Relationship among age, insulin resistance, and blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(6):359–365.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.04.005>.
39. Revelas M., Thalamuthu A., Zettergren A., Oldmeadow C., Najjar J., Seidu N.M. et al. High polygenic risk score for exceptional longevity is associated with a healthy metabolic profile. *Geroscience*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00643-y>.
40. Cho A.R., Kwon Y.J., Kim J.K. Pre-Metabolic Syndrome and Incidence of Type 2 Diabetes and Hypertension: From the Korean Genome and Epidemiology Study. *J Pers Med*. 2021;11(8):700. <https://doi.org/10.3390/jpm11080700>.

Информация об авторах:

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; larut@list.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; dr79@mail.ru

Щербакова Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; 9584792@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ruyatkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; larut@list.ru
Dmitriy S. Ruyatkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; dr79@mail.ru

Liliya V. Shcherbakova, Senior Researcher, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; 9584792@mail.ru

Телемедицинские технологии: от теории к практике

П.В. Селиверстов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

С.Р. Бакаева², <http://orcid.org/0000-0002-4297-8918>, sshaidullina@yandex.ru

В.В. Шаповалов³, <https://orcid.org/0000-0002-9764-4018>, valshapovalov@mail.ru

О.В. Алешко⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0978-043X>, p76@zdrav.spb.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² ООО «Покровский БСК»; 199106, Россия, Санкт-Петербург, проспект Большой В.О., д. 85, лит. К

³ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5

⁴ Городская поликлиника №76; 194021, Россия, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, к. 1

Резюме

Повсеместное распространение глобальной сети Интернет, социальных сетей, площадок для онлайн-продажи товаров и услуг способствует развитию информационно-коммуникационных технологий (ИКТ), в том числе в сфере здравоохранения. Одним из успешных и перспективных вариантов использования ИКТ является телемедицина, интерес к которой возрос в период пандемии COVID-19. Авторами разработан собственный вариант телемедицинского анкетного скрининга здоровья взрослого населения. Созданная телемедицинская система анкетного скрининга включает методологию отбора и ранжирования вопросов, которая позволяет определять степень существующего риска для здоровья человека по конкретным профилям: кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, онкология. Благодаря наличию искусственного интеллекта разработанная нами система способна сформировать персонифицированное итоговое медицинское заключение и рекомендации по здоровому образу жизни. К преимуществам программы относится персонифицированный подход, отсутствие привязки к месту и времени, гибкость решающих правил, адекватных мнению врача-эксперта, собственная методология отбора и ранжирования клинических симптомов с учетом степени их выраженности и достоверности, формирование профиля патологии, а не нозологической единицы, что в конечном счете повышает информативность скрининга и охватывает все основные системы организма. Удобство и понятность результатов и заключений способствуют формированию приверженности здоровому образу жизни, отказу от вредных привычек, а также повышают осведомленность пользователей программы в вопросах профилактики и диагностики неинфекционных заболеваний. Разработка позволяет на 20% сократить время приема пациента в амбулаторном звене при использовании программы в условиях учреждений первичной медико-санитарной помощи.

Ключевые слова: телемедицина, искусственный интеллект, профилактика, скрининг, расчет рисков, хронические неинфекционные заболевания, решающие правила, теория нечетких множеств, диспансеризация

Для цитирования: Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Шаповалов В.В., Алешко О.В. Телемедицинские технологии: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2022;16(23):366–372. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-366-372>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Telemedical technologies: from theory to practice

Pavel V. Seliverstov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

Sofia R. Bakaeva², <http://orcid.org/0000-0002-4297-8918>, sshaidullina@yandex.ru

Valentin V. Shapovalov³, <https://orcid.org/0000-0002-9764-4018>, valshapovalov@mail.ru

Oksana V. Aleshko⁴, <https://orcid.org/0000-0003-0978-043X>, p76@zdrav.spb.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Pokrovsky BSK LLC; 85K, Bolshoi V.O. Ave., St Petersburg, 199106, Russia

³ St Petersburg State Electrotechnical University “LETI” named after V.I. Ulyanov (Lenin); 5, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

⁴ City Polyclinic No. 76; 11, Bldg. 1, Khlopin St., St Petersburg, 194021, Russia

Abstract

The ubiquity of the global Internet, social networks, online marketplaces, and other types of services has fostered the development of information and communication technologies (ICTs), including in the healthcare industry. One of the successful and promising uses of ICTs is telemedicine, the interest in which increased during the COVID-19 pandemic. The authors developed their own version of telemedicine questionnaire screening of adult health. The created telemedical questionnaire screening system includes a methodology of selection and ranking of questions, which allows determining the degree of existing health risk in specific profiles: cardiology, gastroenterology, pulmonology, endocrinology and oncology. Due to the presence of artificial intelligence, the system developed by us, is able to form a personalized final medical conclusion and recommendations

for a healthy lifestyle. The advantages of the program include a personalized approach, no binding to place and time, flexibility of decisive rules adequate to the expert physician's opinion, proprietary methodology of selection and ranking of clinical symptoms taking into account their degree of expression and validity, formation of a pathology profile rather than a nosological unit, which ultimately increases the information value of screening and covers all major body systems. Convenience and clarity of the results and conclusions contribute to the formation of adherence to a healthy lifestyle, refusal from bad habits, and increase the awareness of the program users in the issues of prevention and diagnostics of non-infectious diseases. The development will make it possible to reduce the time spent on outpatient appointments by 20% when using the program in primary health care facilities.

Keywords: telemedicine, prevention, screening, risk calculation, chronic noncommunicable diseases, solving rules, fuzzy sets theory, questionnaire, dispensary

For citation: Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Shapovalov V.V., Aleshko O.V. Telemedical technologies: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):366–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-366-372>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Всеобщая доступность электронных гаджетов, повсеместное распространение интернета, популярность социальных сетей, появление площадок для онлайн-продаж различных товаров и услуг, дестабилизация мирового настроения, продолжающаяся пандемия COVID-19 требуют разработки и поддержки новых доступных и совершенных информационно-коммуникационных технологий (ИКТ), в том числе и в сфере здравоохранения. Одним из успешных и перспективных вариантов использования ИКТ стала телемедицина, интерес к которой повсеместно возрос в период пандемии COVID-19 [1–4].

Вынужденные отмены очных визитов к врачу, перефилирование стационаров, введенный режим самоизоляции дали новый импульс развитию телемедицины во всем мире. Так, Национальная служба здравоохранения Великобритании почти сразу внедрила телемедицинские технологии в качестве альтернативы личным консультациям, несмотря на то что большинство специалистов здравоохранения на тот момент даже не были с ними знакомы. Вскоре опрос врачей показал, что подавляющее число из них считает телемедицинские консультации понятными, доступными и безопасными для пациентов [5]. Опрос, проведенный в США среди медиков, впервые использующих телемедицинские услуги или чат-боты для проверки симптомов, также продемонстрировал высокую удовлетворенность услугой. Подобное развитие событий происходило и в России. Так, платформа «Доктор рядом» и сервис «Яндекс.Здоровье» зафиксировали двукратное увеличение числа телемедицинских консультаций. Было отмечено, что в России спрос на дистанционные консультации врачей за полгода пандемии фактически вырос на 200%. Таким образом, за короткий промежуток времени телемедицина вынужденно стала важным инструментом взаимодействия пациентов не только с врачами, но и с фельдшерами и медицинскими сестрами [6–8].

На сегодняшний день на цифровую медицину приходится около 1/3 всех мировых венчурных инвестиций в здравоохранении. Согласно данным инвестиционного фонда VEB Ventures, мировой рынок телемедицины рас-

тет ежегодно примерно на 19%, и подобная тенденция сохранится в ближайшие 5 лет. Что касается России, то по данным Росстата и различных экспертных оценок объем рынка услуг телемедицинских технологий также значительно вырос, как и объем инвестиций в эту сферу. Намечившиеся тенденции, безусловно, послужат толчком к инновационным разработкам в области телемедицины и началом реформирования действующей системы мирового здравоохранения [9].

Причины ежегодного увеличения спроса на телемедицинские услуги, с одной стороны, связаны с ростом числа людей, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями. Известно, что сегодня у лиц старше 55 лет в 78% случаев имеется одно и более хроническое заболевание, а в 47% – два и более¹ [10]. С другой стороны, более быстрый доступ к услугам здравоохранения, сокращение времени, потраченного на посещение врача, отсутствие необходимости поездок в медицинскую организацию, безопасность, доступность и понятность лечения способствуют повышению удовлетворенности пользователей телемедицинскими технологиями и росту популярности ИКТ [11–13]. Так, в ходе опроса большая часть пациентов заявила, что наличие у поставщика услуг доступа к телемедицине станет решающим в выборе медицинской организации [14].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЗАДАЧИ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), телемедицина – это ничто иное, как предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими ИКТ для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ.

Для определения места реализации тех или иных телемедицинских технологий, согласно рекомендации

¹ Percent of U.S. Adults 55 and Over with Chronic Conditions. National Center for Health Statistics. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/health_policy/adult_chronic_conditions.htm.

ВОЗ, принято выделять четыре характерных принципа ее работы (ВОЗ, 2010):

- предоставление клинической поддержки;
- преодоление географических барьеров и установление связи между пользователями, физически находящимися на удалении друг от друга;
- использование различных видов ИКТ;
- улучшение здоровья населения.

Также общепринято разделение телемедицины на два типа: синхронную и асинхронную. Синхронная телемедицина применяется в режиме реального времени и требует одновременного присутствия всех участников процесса. Асинхронная телемедицина заключается в обмене предварительно записанными данными между двумя или более лицами в разное время. Выделяют также удаленный мониторинг, предполагающий удаленное наблюдение медицинскими работниками за состоянием пациента с помощью различных технических устройств. Важно отметить, что на сегодняшний день основную долю мирового рынка ИКТ составляют именно телеконсилиумы и телемониторинг пациентов. Данные формы могут как работать самостоятельно, так и быть объединены в одной программе [3].

Уже сегодня с использованием телемедицинских технологий можно решить широкий круг задач, а именно:

- телеконсультации – позволяют расширить доступ к квалифицированной и высокоспециализированной медицинской помощи для жителей сельских районов и городов, повысить качество обслуживания за счет более быстрой и точной оценки, а также снизить затраты на систему здравоохранения [15, 16];
- телеобразование – делает возможным своевременно узнавать актуальную профессиональную информацию врачам и медицинским сестрам по своей специальности, укреплять связи между различными лечебно-профилактическими учреждениями, а также создавать сообщества коллег. Так, начав активное внедрение вебинаров во время пандемии и удаленного режима как инструмента онлайн-коммуникаций с докторами, портал *Remedium.ru* стал одной из ключевых площадок для телеобразования медиков. Вебинары позволяют прослушать традиционные лекции с возможностью подключения из любого удобного места и в любое удобное время, даже в записи [17];
- телеисследования – распространяют среди врачей преимущественно первичного звена, трансляционные исследования из академического центра для расширения изучаемой базы населения и укрепления сотрудничества между исследователями внутри и между научными учреждениями [18];
- телемониторинг – используется для осуществления управления и контроля, в том числе и за состоянием витальных функций пациента [19];
- телескрининг – позволяет определять факторы риска хронических заболеваний, зачастую на ранних стадиях, что обеспечивает своевременное лечение пациентов, прогнозировать их влияние на состояние здоровья человека; в первичном звене здравоохранения обеспечи-

вает оптимальную логику оказания помощи пациенту, что экономит время, способствует повышению эффективности лечения и дает положительный экономический эффект [4, 7, 8]. Важно отметить, что распространенность телемедицинского скрининга только начинает набирать обороты и рассматривается как один из перспективных сегментов рынка телемедицинских продуктов и услуг [20–22].

ПРОДУКТ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО СКРИНИНГА

Исходя из вышеизложенного нами была разработана программа на основе искусственной нейронной сети для дистанционного многопрофильного скрининга здоровья взрослого населения по пяти разделам патологии: кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, эндокринологии, онкологии с возможностью формирования итогового заключения и персонифицированных рекомендаций по здоровому образу жизни.

Объектом исследования являлась методология телемедицинского скрининга здоровья взрослого населения в амбулаторном звене с использованием системы анализа неструктурированных данных при популяционном мониторинге хронических неинфекционных заболеваний.

Для разрабатываемой системы был определен холистический, т. е. комплексный, целостный подход, который подразумевал оценку не только физических симптомов заболевания (и соответствующий диагноз), но также психологические и социальные причины и условия его возникновения.

В качестве оценки рисков здоровья в нашей телемедицинской системе была использована не нозологическая единица, т. е. определенная болезнь, а профиль патологии, в котором набор аналитических признаков, данные объективного обследования и жалобы были сортированы по группам.

Под термином «профиль патологии» авторы подразумевают набор аналитических признаков, характеристик объективного обследования, жалоб, сортированных по группам (классам) нозологических форм [3].

Программой предусмотрено, что один и тот же симптом или признак может относиться к патологии нескольких систем, так как они проявляются при поражении различных органов. В связи с этим было выделено три группы симптомов: специфические, т. е. свойственные одной патологии, полуспецифические (2–3 патологии) и неспецифические, которые встречаются в трех и более системах организма.

Было выявлено, что каждый профиль имеет определенное количество признаков, а каждый признак в процессе обследования имеет определенный итоговый балл, который набирается с учетом специфичности и принадлежности признака. Таким образом, степень риска определялась следующим образом: количественная оценка профиля равна сумме признаков данного профиля.

Выбор данных профилей патологии был обусловлен имеющейся структурой основных причин смерти в Российской Федерации, в частности, среди лиц

работоспособного возраста в качестве основных факторов рассматриваются хронические неинфекционные заболевания [23].

РАЗРАБОТКА МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Всего к опросу разработано 198 информационных запросов, в том числе 6 запросов, касающихся оценки физических данных обследуемого (возраст, рост, масса тела, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, уровень глюкозы сыворотки крови), а также 4 запроса для оценки приверженности здоровому образу жизни (наличие вредных привычек, физическая активность). Все вопросы анкеты были сформулированы доступным для неспециалиста языком [3, 4].

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Нами был разработан следующий алгоритм работы автоматизированного диагностического опросника:

- ввод фамилии, имени, отчества пациента, даты рождения, вход в личный кабинет пациента – сбор персональных данных;
- прохождение анкетирования – обработка данных;
- завершение анкетирования, отображение результата – интерпретация и сравнение результатов;
- отправка сведений в базу данных, сохранение в ней информации;
- сообщение о результатах врачу – обработка результатов;
- принятие решения врачом о дальнейшем обследовании в случае неудовлетворительных результатов;
- завершение скрининга.

Построение вопросов соответствовало методике врачебного осмотра – по системам организма, включая данные анамнеза, состояния сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, эндокринной системы, а также онкологическую настороженность.

Принцип анкетирования заключается в следующем: обследуемые отмечают в анкете те жалобы и отклонения в состоянии здоровья, на которые они обращали внимание. Отмечаются только положительные ответы на поставленные вопросы, например: «Есть ли у Вас ощущение тяжести в животе?», «Есть ли у Вас боли в области сердца?» и пр.

В программу анкеты включались данные результатов антропометрических измерений: рост, масса тела, частота сердечных сокращений, а также уровень артериального давления.

Разработка вычислительного ядра системы была реализована на базе языка C++ с закрытым исходным кодом, который необходим для кооперации с другими информационными платформами, а также во избежание утечки исходных кодов и нарушения патентного законодательства.

В тестировании медицинского обеспечения экспериментального образца приняли участие 300 чел., средний возраст которых составил $44,8 \pm 8$ лет. В ходе тестирования методом ROC-кривых (бинарная классификация

в машинном обучении) были окончательно определены чувствительность и специфичность телемедицинской системы ($ROC > 0,8$).

Все объективно констатируемые признаки каждого профиля оценивались по степени их выраженности или достоверности наличия. Минимальные отклонения принимались за раннее выявление патологии или низкий риск в тех случаях, когда оно сочетается с какими-либо жалобами или особенностями развития, отмеченными в анкете. Кроме выделения степени выраженности, программа предусматривала отнесение симптома или признака к патологии нескольких систем, так как зачастую они могут проявляться при поражении разных органов, в связи с чем расчет спектра рисков заболевания проводится системой по всем пяти профилям. В свою очередь, система была настроена на границу между группой риска и патологией, оцененной в 50 баллов, а диапазон группы риска сосредоточен в промежутке от 20 до 50 баллов.

Расчет рисков проводился методом решающих правил, а в качестве средства описания использовалась теория нечетких множеств. Характерными особенностями используемого математического аппарата является, с одной стороны, возможность формализовать представления о степени выраженности того или иного признака, а с другой – адекватность медицинской логики.

При помощи разработанной технологии было установлено, что у 42,6% обследуемых диагностирован низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, у 40,2% – средний риск, у 17,2% – высокий риск. При анализе ответов на вопросы гастроэнтерологического профиля у 47,4% определялся низкий риск заболеваний желудочно-кишечного тракта, у 40,6% – средний риск и у 12% – высокий риск. По профилю «Пульмонология» у 60,3% обследуемых зафиксирован низкий риск, у 31,6% – средний и у 8,1% – высокий риск. У 9,6% проанкетированных диагностирован низкий риск по профилю «Эндокринология», у 79,4% – средний риск, у 11% – высокий риск. 26,3% обследуемых имеют низкий риск развития онкологических заболеваний, 59,3% – средний риск, у 14,4% согласно данным анкет диагностирован высокий риск опухолевых заболеваний, что требует повышенной онкологической настороженности в данной группе обследуемых.

Программа, проанализировав полученные от исследуемой группы пациентов данные, предлагает соответствующие рекомендации, которые, в свою очередь, разделены на две большие группы: базовые и профильные. Базовые рекомендации основываются на информационных бюллетенях ВОЗ, актуальных нормативных и правовых документах ведущих профессиональных международных и отечественных сообществ. Они включают советы по здоровому питанию, что является основой профилактики хронических неинфекционных заболеваний, а также эффективный немедикаментозный метод лечения уже существующих патологий различных органов и систем. В рекомендациях предлагается включение в рацион определенных овощей, фруктов, злаков в необходимом количестве, сокращение потребления жиров и быстрых углеводов; обследуемому не требуется само-

стоятельно рассчитывать собственные нормы потребления – все компоненты в граммах, ложках и процентах уже прописаны в тексте. Также анкетизируемому предлагается список продуктов, рекомендованных для ежедневного потребления в рамках здорового питания, и способы приготовления пищи.

Также указаны нормы физической активности. Достаточная физическая нагрузка, как и здоровое питание, является одним из важнейших факторов профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний. В зависимости от возраста обследуемого в рекомендациях перечисляются объем, длительность, интенсивность физических нагрузок, даются советы по выполнению определенных упражнений, направленных на растяжку, равновесие и гибкость. Важным моментом является предупреждение обследуемого о вреде курения, в том числе пассивного, и о потреблении алкогольных напитков.

В рекомендации включены аспекты по контролю массы тела. Исходя из введенных перед началом анкетирования данных о массе тела и росте программа рассчитывает индекс массы тела (ИМТ) и сообщает, к какому показателю относится ИМТ обследованного – дефицит, нормальная и избыточная масса тела. Для пациентов с избытком массы тела предлагаются соответствующие рекомендации по модификации образа жизни с конкретными примерами, следуя которым анкетизируемый может приблизить массу тела к идеальной. В зависимости от пола в базовые рекомендации включены осмотры гинеколога и уролога. В профилактических целях всем женщинам и мужчинам рекомендовано посещать данных специалистов, даже если у них нет жалоб. Не остались без внимания вопросы диспансеризации. Всем обследуемым рекомендуется узнать об условиях прохождения диспансеризации в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Это необходимо для сохранения здоровья как отдельного человека, так и популяции в целом.

Профильные рекомендации – это рекомендации, которые обследуемые получают в зависимости от выявленных в ходе анкетирования рисков. По каждому профилю патологии пациент получает отдельные рекомендации. В зависимости от набранной суммы баллов программа отнесет обследуемого к группе низкого, среднего или высокого риска по соответствующему профилю. Так, анкетизируемый может одновременно относиться к группе высокого риска по профилю «Кардиология» и низкому риску по профилю «Гастроэнтерология» и пр. По каждому профилю патологии обследуемый получит персонализированные рекомендации, зависящие как от пола и возраста, так и от выявленного риска. Профильные рекомендации основаны на современных клинических рекомендациях российских и зарубежных обществ кардиологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, эндокринологов и онкологов. Профильные рекомендации для групп среднего и высокого риска включают удобные и понятные чек-листы. В зависимости от профиля патологии обследуемый получает необходимый в его случае список лабораторных и инструментальных обследований с рекомендациями по кратности их

прохождения, также еще на этапе дистанционного скрининга происходит маршрутизация пациента к соответствующему специалисту, например, офтальмологу в случае рисков по профилю «Кардиология» и «Эндокринология». В соответствии с общепризнанными мерами профилактики и своевременной диагностики онкологических заболеваний для обследуемых с выявленным риском по профилю «Онкология» перечислены рекомендации по необходимым скрининговым исследованиям.

Таким образом, разработанные нами рекомендации являются одним из важных преимуществ программы среди существующих аналогов [24].

На сегодняшний день телемедицинская технология используется в работе Городской поликлиники №76 (Санкт-Петербург) для проведения первого этапа диспансеризации. На протяжении своей полувековой истории поликлиника обслуживает учащихся и студентов средних и высших учебных заведений города, это порядка 16 000 пациентов. Наша система с успехом позволяет справиться с поставленной задачей, а именно определить порядок и очередность обращения к врачу, снизить нагрузку на поликлинику и медицинские пункты учебных заведений, получить персонализированные рекомендации, сэкономить личное время и время приема специалистов на 20%, снизить нагрузку на транспортную систему города и пр.

По предварительным результатам анализа данных 2513 студентов (48,3% от общего заявленного числа первокурсников) с использованием скринирующего телемедицинского обследования по обозначенным профилям патологии (эндокринология, гастроэнтерология, онкология, кардиопатология, пульмонология) риски были выявлены у 569 чел. (15,8%). Структура рисков заболеваний по пяти профилям патологии распределилась следующим образом: эндокринология – 483 чел., гастроэнтерология – 367 чел., онкология – 352 чел., кардиология – 315 чел., пульмонология – 132 чел. В том числе у 210 студентов было выявлено 4 и более риска. Исследование показало, что у студентов – вчерашних школьников переход к новым социальным условиям вызывает активную мобилизацию физических и духовных возможностей, которые при чрезмерных нагрузках могут привести к истощению физических резервов организма, особенно в 1-й год обучения. Это еще раз свидетельствует о серьезности проблемы состояния их здоровья. Обращает на себя внимание то, что у многих школьников и студентов выявлены хронические заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Без сомнения, сегодня телемедицина является перспективным направлением здравоохранения. Однако в первую очередь телемедицинские технологии способны решить проблему квалифицированной медицинской помощи в малонаселенных и труднодоступных регионах России. В связи с удаленностью населенных пунктов от медицинских организаций, трудной транспортной

доступностью, суровым климатом жители оказываются лишены своевременной и квалифицированной медицинской помощи. Повсеместное внедрение телемедицинских услуг позволит уменьшить географические ограничения, связанные с отдаленностью населенных пунктов от лечебно-профилактических учреждений, обеспечить

доступ к узкоспециализированной и своевременной медицинской помощи, тем самым повысить ее качество и эффективность [24, 25].



Поступила / Received 09.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 01.09.2022
Принята в печать / Accepted 05.09.2022

Список литературы / References

- Bhaskar S., Bradley S., Chattu V.K., Adisesh A., Nurtazina A., Kyrykbayeva S. et al. Telemedicine as the New Outpatient Clinic Gone Digital: Position Paper From the Pandemic Health System Resilience PROGRAM (REPROGRAM) International Consortium (Part 2). *Front Public Health*. 2020;8:410. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00410>.
- Strudwick G., Sockalingam S., Kassam I., Sequeira L., Bonato S., Youssef A. et al. Digital Interventions to Support Population Mental Health in Canada During the COVID-19 Pandemic: Rapid Review. *JMIR Ment Health*. 2021;8(3):e26550. <https://doi.org/10.2196/26550>.
- Seliverstov P., Bakaeva S., Tsursumia D., Shapovalov V. Telemedicine as an essential part of the modern healthcare development. *Archiv Euromedica*. 2021;11(2):5–9. <http://doi.org/10.35630/2199-885X/2021/11/2/1>.
- Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Шаповалов В.В. Разработка медицинской методологии телемедицинского скрининга здоровья взрослого населения в амбулаторном звене для популяционного мониторинга хронических неинфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(11):202–209. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-202-209>.
Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Shapovalov V.V. Development of a medical methodology for telemedicine screening of adult health in outpatient settings for population monitoring of chronic noncommunicable diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(11):202–209. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-202-209>.
- Elawady A., Khalil A., Assaf O., Toure S., Cassidy C. Telemedicine during COVID-19: a survey of Health Care Professionals' perceptions. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(4). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1528>.
- Mahoney M.F. Telehealth, Telemedicine, and Related Technologic Platforms: Current Practice and Response to the COVID-19 Pandemic. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2020;47(5):439–444. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000694>.
- Бакаева С.Р., Цурцумия Д.Б., Селиверстов П.В., Шаповалов В.В. Место телемедицины в современном здравоохранении. *Медицинская сестра*. 2022;24(2):30–34. <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-02-08>.
Bakaeva S.R., Tsursumia D.B., Seliverstov P.V., Shapovalov V.V. The place of telemedicine in modern healthcare. *Meditsinskaya Sestra*. 2022;24(2):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-02-08>.
- Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Шаповалов В.В. Оценка рисков социально значимых хронических неинфекционных заболеваний с использованием телемедицинской системы. *Врач*. 2020;31(10):68–73. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-13>.
Seliverstov P.V., Bakaeva S.R., Shapovalov V.V. A telemedicine system in the assessment of risks for socially significant chronic non-communicable diseases. *Vrach*. 2020;31(10):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-13>.
- Krupinski E.A., Bernard J. Standards and Guidelines in Telemedicine and Telehealth. *Healthcare (Basel)*. 2014;2(1):74–93. <https://doi.org/10.3390/healthcare2010074>.
- Abrams K., Korba C. Consumers are on board with virtual health options: can the health care system deliver? Deloitte Insights; 2018. 16 p. Available at: https://www2.deloitte.com/content/dam/insights/us/articles/4631_Virtual-consumer-survey/DI_Virtual-consumer-survey.pdf.
- Dyrdal L. The genie's out of the bottle on this one: Seema Verma hints at the future of telehealth for CMS beneficiaries. *Becker's Hospital Review*. 2020. Available at: <https://www.beckershospitalreview.com/telehealth/the-genie-s-out-of-the-bottle-on-this-one-seema-verma-hints-at-the-future-of-telehealth-for-cms-beneficiaries.html>.
- Polinski J.M., Barker T., Gagliano N., Sussman A., Brennan T.A., Shrank W.H. Patients' Satisfaction with and Preference for Telehealth Visits. *J Gen Intern Med*. 2016;31(3):269–275. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3489-x>.
- Bohnenkamp S.K., McDonald P., Lopez A.M., Krupinski E., Blackett A. Traditional versus telenursing outpatient management of patients with cancer with new ostomies. *Oncol Nurs Forum*. 2004;31(5):1005–1010. <https://doi.org/10.1188/04.ONF.1005-1010>.
- Bennett J.H. Telehealth Patient Satisfaction Survey Shows Acceptance of Virtual Care. *Amwell Blog*. 2018. Available at: <https://business.amwell.com/telehealth-patient-satisfaction-survey-shows-acceptance-virtual-care>.
- Lim D., Oakley A.M., Rademaker M. Better, sooner, more convenient: a successful teledermoscopy service. *Australas J Dermatol*. 2012;53(1):22–25. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00836.x>.
- Munoz R.A., Burbano N.H., Mota M.V., Santiago G., Klevemann M., Casilli J. Telemedicine in pediatric cardiac critical care. *Telemed J E Health*. 2012;18(2):132–136. <https://doi.org/10.1089/tmj.2011.0090>.
- Smith C.E., Fontana-Chow K., Boateng B.A., Azzie G., Pietrolungo L., Cheng-Tsallis A. et al. Tele-education: linking educators with learners via distance technology. *Pediatr Ann*. 2009;38(10):550–556. <https://doi.org/10.3928/00904481-20090918-10>.
- Woolf S.H. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA*. 2008;299(2):211–213. <https://doi.org/10.1001/jama.2007.26>.
- Omboni S., Panzeri E., Campolo L. E-Health in Hypertension Management: an Insight into the Current and Future Role of Blood Pressure Telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(6):42. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01056-y>.
- Mahoney M.F. Telehealth, Telemedicine, and Related Technologic Platforms: Current Practice and Response to the COVID-19 Pandemic. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2020;47(5):439–444. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000694>.
- Iribarren S.J., Cato K., Falzon L., Stone P.W. What is the economic evidence for mHealth? A systematic review of economic evaluations of mHealth solutions. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0170581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170581>.
- Anglea T., Murray C., Cox D.L., Mastal M.F., Clelland S. *Scope and standards of practice for professional telehealth nursing*. 6th ed. Pitman, NJ: American Academy of Ambulatory Care Nursing; 2018. 52 p.
- Шаповал И.Н., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н. и др. (ред.). *Здравоохранение в России*. М.: Росстат; 2019. 70 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.
Shapoval I.N., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaichenko N.M., Kirillova G.N. et al. (eds.). *Health care in Russia*. Moscow: Rosstat; 2019. 70 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.
- Селиверстов П.В., Шаповалов В.В., Тишков А.В., Бакаева С.Р. *Телемедицинские системы анкетного скрининга здоровья детского и взрослого населения*. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ»; 2022. 158 с.
Seliverstov P.V., Shapovalov V.V., Tishkov A.V., Bakaeva S.R. *Telemedicine systems for questionnaire screening of the health of children and adults*. St Petersburg: St Petersburg State Electrotechnical University "LETI"; 2022. 158 p. (In Russ.)
- Hsieh J.C., Li A.H., Yang C.C. Mobile, cloud, and big data computing: contributions, challenges, and new directions in telecardiology. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):6131–53. <https://doi.org/10.3390/ijerph10116131>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Селиверстов П.В.

Концепция и дизайн исследования – Шаповалов В.В.

Написание текста – Бакаева С.Р.

Сбор и обработка материала – Бакаева С.Р.

Обзор литературы – Алешко О.В.

Перевод на английский язык – Селиверстов П.В.

Анализ материала – Селиверстов П.В.

Статистическая обработка – Шаповалов В.В.

Редактирование – Селиверстов П.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Селиверстов П.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Pavel V. Seliverstov

Study concept and design – Valentin V. Shapovalov

Text development – Sofia R. Bakaeva

Collection and processing of material – Sofia R. Bakaeva

Literature review – Oksana V. Aleshko

Translation into English – Pavel V. Seliverstov

Material analysis – Pavel V. Seliverstov

Statistical processing – Valentin V. Shapovalov

Editing – Pavel V. Seliverstov

Approval of the final version of the article – Pavel V. Seliverstov

Информация об авторах:

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; seliverstov-pv@yandex.ru

Бакаева Софья Рафаэлевна, врач-терапевт, гастроэнтеролог, ООО «Покровский БСК»; 199106, Россия, Санкт-Петербург, проспект Большой В.О., д. 85, лит. К; sshaidullina@yandex.ru

Шаповалов Валентин Викторович, д.м.н., профессор кафедры биотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина); 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5; valshapovalov@mail.ru

Алешко Оксана Валерьевна, к.м.н., главный врач, Городская поликлиника №76; 194021, Россия, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, к. 1; p76@zdrav.spb.ru

Information about the authors:

Pavel V. Seliverstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department (Advanced Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru

Sofia R. Bakaeva, General Practitioner, Gastroenterologist, Pokrovsky BSK LLC; 85K, Bolshoi V.O. Ave., St. Petersburg, 199106, Russia; sshaidullina@yandex.ru

Valentin V. Shapovalov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Biotechnical Systems, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I. Ulyanov (Lenin); 5, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; valshapovalov@mail.ru

Oksana V. Aleshko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, City Polyclinic No. 76; 11, Bldg. 1, Khlopina St., St Petersburg, 194021, Russia; p76@zdrav.spb.ru

Особенности прогнозирования фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде

Н.Д. Кобзева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>, kobzeva.nataliya1@gmail.com

А.И. Мартынов², <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>, anatmartynov@mail.ru

¹ Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Согласно данным официальной статистики, инсульт занимает второе место в структуре смертности в России после ишемической болезни сердца. Показатели смертности и заболеваемости от данной патологии среди лиц трудоспособного возраста увеличились за последнее время более чем на 30%. Необходимо уточнить, что основной причиной, оказывающей влияние на развитие острого нарушения мозгового кровообращения, является гемодинамически значимый атеросклероз сонных сосудов, причем сам патологический процесс может стремительно прогрессировать или же, напротив, в течение долгого времени оставаться стабильным.

Цель. Оценить особенности развития фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта и разработать оптимальный подход к его оценке у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде.

Материалы и методы. В исследование вошла группа, включающая 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, средний возраст обследованных больных составил $60,0 \pm 8,7$ года.

Всем лицам были проведены стандартные биохимические исследования, комплекс инструментальных исследований при наличии клинических проявлений, вызывающих подозрение на атеросклеротическое поражение сосудистых бассейнов, была проведена коронароангиография, ангиография почечных сосудов, брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Второй этап работы включал в себя проспективное наблюдение за пациентами в течение трех лет с оценкой конечных точек.

Результаты. В ходе проведенного статистического анализа выявлено, что такие факторы, как ампутация нижней конечности в анамнезе ($p = 0,048$), хроническая ишемия нижних конечностей ($p = 0,016$), атеросклероз брюшного отдела аорты ($p = 0,024$), оказывали влияние на риск развития нефатального ишемического инсульта у обследованных пациентов.

Выводы. Проведенный комплексный анализ позволил разработать оригинальную номограмму оценки риска развития фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта в отдаленном периоде, которая может быть использована в реальной клинической практике.

Ключевые слова: проспективное наблюдение, прогнозирование риска, фатальный и нефатальный ишемический инсульт, периферический атеросклероз, номограммы риска

Для цитирования: Кобзева Н.Д., Мартынов А.И. Особенности прогнозирования фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде. *Медицинский совет.* 2022;16(23):373–379. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-373-379>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of prediction of fatal and non-fatal cases of ischemic stroke in patients with peripheral atherosclerosis in the long-term period

Natalia D. Kobzeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>, kobzeva.nataliya1@gmail.com

Anatoly I. Martynov², <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>, anatmartynov@mail.ru

¹ Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. According to official statistics, stroke ranks second in the structure of mortality in Russia after coronary heart disease. Mortality and morbidity rates from this pathology among people of working age have recently increased by more than 30%. It should be clarified that the main cause influencing the development of acute cerebrovascular accident is hemodynamically

significant atherosclerosis of the carotid vessels. Moreover, the pathological process itself can progress rapidly, or, on the contrary, remain stable for a long time.

Aim. To assess the features of the development of fatal and non-fatal cases of ischemic stroke and develop an optimal approach to its assessment in patients with peripheral atherosclerosis in the long-term period.

Materials and methods. The study included a group of 519 patients with atherosclerotic lesions of various vascular beds. The average age of the examined patients was 60.0 ± 8.7 years.

All persons underwent standard biochemical studies, a set of instrumental studies, in the presence of clinical manifestations that arouse suspicion of atherosclerotic lesions of the vascular pools, coronary angiography, angiography of the renal vessels, brachiocephalic arteries and arteries of the lower extremities were performed. The second stage of the work included a prospective follow-up of patients for three years with an assessment of the endpoints.

Results. In the course of the statistical analysis, it was revealed that factors such as a history of amputation of the lower limb ($p = 0.048$), chronic ischemia of the lower extremities ($p = 0.016$), atherosclerosis of the abdominal aorta ($p = 0.024$) influenced the risk of developing non-fatal ischemic stroke in examined patients.

Conclusions. The complex analysis carried out made it possible to develop an original nomogram for assessing the risk of developing fatal and non-fatal cases of ischemic stroke in the long-term period, which can be used in real clinical practice.

Keywords: prospective observation, risk prediction, fatal and non-fatal ischemic stroke, peripheral atherosclerosis, risk nomograms

For citation: Kobzeva N.D., Martynov A.I. Features of prediction of fatal and non-fatal cases of ischemic stroke in patients with peripheral atherosclerosis in the long-term period. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):373–379. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-373-379>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным официальной статистики, инсульт занимает второе место в структуре смертности в России после ишемической болезни сердца. Показатели смертности и заболеваемости от данной патологии среди лиц трудоспособного возраста увеличились за последнее время более чем на 30% [1].

Необходимо уточнить, что основной причиной, оказывающей влияние на развитие острого нарушения мозгового кровообращения, является гемодинамически значимый атеросклероз сонных сосудов, причем сам патологический процесс может стремительно прогрессировать или же, напротив, в течение долгого времени оставаться стабильным. У лиц с вовремя диагностированным патологическим процессом в области сонных артерий, но в случае отсутствия адекватной медикаментозной терапии или же в случае отсутствия хирургического вмешательства процент повторного сосудистого события находится в диапазоне 5–12%; также достоверно возрастает риск развития когнитивных нарушений [2].

Прогрессирование процесса увеличивает возможный риск сердечно-сосудистых событий и неврологических осложнений у обсуждаемой категории больных, а адекватное представление в отношении тяжести патологии позволяет провести оценку в направлении возможного риска развития отдаленных исходов [3].

Не вызывает сомнения тот факт, что атеросклеротическое стенозирование единственного сосудистого бассейна является определяющим фактором риска развития поражения других сосудистых регионов [4]. При этом сочетанное атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов чаще всего протекает с более яркой клинической картиной, характеризуется неблагоприятным отдаленным прогнозом, а медикаментозная коррекция в сочетании с оперативным вмешательством сопряжена с высоким риском возникновения осложнений и летальности [5].

По данным исследования AGATHA, необходимо активное проведение мероприятий в аспекте диагностики с целью поиска атеросклеротического поражения коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей при условии наличия клинических проявлений, характерных для той или иной локализации [6].

Анализ литературы продемонстрировал, что 5-летняя выживаемость у лиц с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов составляет 70%, в случае изолированного стеноза сонных артерий показатель выше и достигает 80%, а при наличии атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей – более 85%. Следует отметить, что при условии сочетанного атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов обсуждаемый показатель составляет менее 50% [7], что диктует необходимость разработки методов точного и раннего прогнозирования сердечно-сосудистого риска у обсуждаемой группы пациентов.

Цель исследования – оценить развитие фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта и разработать оптимальный подход к его оценке у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов и их комбинаций, проходивших лечение в профильных отделениях ГБУ РО «РОКБ». Критериям включения были:

1. Подписанная пациентом форма информированного согласия.

2. Группа пациентов, соответствующая критериям современных клинических рекомендаций ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 г. [8].

С целью диагностики артериальной гипертензии (АГ) руководствовались рекомендациями 2013 г. по лечению

артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов [9]. Диагноз «хроническая сердечная недостаточность (ХСН)» был установлен согласно рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Общества специалистов по сердечной недостаточности Российского кардиологического общества за 2016 г. [10].

Критериям не включения соответствовали: наличие клинически значимой сопутствующей патологии с выраженными нарушениями функции органов и систем (гепатоцеллюлярная недостаточность, дыхательная недостаточность), онкологические и психические заболевания, острые инфекционные процессы.

Всем пациентам выполнялись стандартные биохимические исследования с определением показателей липидного профиля. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялся по формуле CKD-EPI [11, 12]. Комплекс инструментальных исследований включал выполнение электрокардиографического исследования, ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, УЗИ почек, УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА), при наличии клинических проявлений, вызывающих подозрение на атеросклеротическое поражение сосудистых бассейнов, была проведена коронароангиография, ангиография почечных сосудов, БЦА и артерий нижних конечностей (АНК).

Реваскуляризацию миокарда выполняли, опираясь на рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г., показания к инвазивному вмешательству БЦА, АНК и почечных сосудов определяли, полагаясь на рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 г.

Так, стентирование коронарных артерий было выполнено 94 (19,3%) пациентам, у которых было верифицировано атеросклеротическое поражение, стентирование почечных сосудов выполнено 17 (16,5%) больным из группы поражения артерий почек, стентирование АНК проведено 11 (8,9%) больным, шунтирование – 28 (22,8%), а эндартерэктомия – 5 (4,1%) пациентам, у которых выявлено поражение АНК, стентирование БЦА выполнено 69 (32,0%), эндартерэктомия – 30 (14,2%) лицам с поражением БЦА.

Средний возраст обследованных лиц составил $60,0 \pm 8,7$ года. Отягощенная наследственность отмечена у 239 (46,0%) обследованных пациентов, АГ диагностирована у 500 (96,3%) лиц, инфаркт миокарда в анамнезе отметили у себя 205 (39,4%) пациентов, сердечная недостаточность верифицирована у 333 (64,2%) лиц. Наличие сахарного диабета отмечено у 112 (21,5%) обследованных пациентов.

В ходе второго этапа работы проведено проспективное наблюдение за группой пациентов в течение трех лет с оценкой конечных точек (фатальных и нефатальных). Оценка проводилась с помощью метода телефонного опроса посредством диалога с самим пациентом или же с родственниками.

Статистический анализ данных выполнялся при помощи набора прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., США). С целью оценки типа распределения данных применяли анализ Колмогорова – Смирнова, при

значениях $p > 0,05$ распределение считали не отличающимся от нормального.

Описательную статистику проводили с определением следующих особенностей: данные представляли в виде $M \pm SD$ (M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении и в виде $Me [Q1; Q3]$ (Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили) при ненормальном распределении. При нормальном распределении выборки при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального – критерии Манна – Уитни и χ^2 или тест Левена с определением F . Также применялся логистический регрессионный анализ с представлением регрессионного коэффициента (estimate), коэффициента BO с расчетом относительных рисков (отношение шансов (OR) и определение критерия Пирсона (χ^2), связь считалась статистически значимой при значении $p < 0,05$. На основании уравнений логистической регрессии были разработаны оригинальные номограммы оценки рисков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходя из основной цели исследования, была проведена оценка встречаемости сердечно-сосудистых событий в ходе трехлетнего проспективного наблюдения у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Так, согласно полученным данным у 123 (28,9 %) больных отмечались сосудистые события, причем у 43 лиц (10,1%) они носили фатальный характер.

Следует отметить, что сосудистое событие в течение первого года верифицировано у 11 пациентов (9,3%), в течение 2 лет – у 60 лиц (48,5%), в течение 3 лет – у 52 больных (42,2%).

При этом за весь период наблюдения ишемический инсульт наблюдался у 6,1% пациентов, острый инфаркт миокарда (ОИМ) отмечен у 11,1% лиц, транзиторная ишемическая атака – у 3,6% больных, сердечная недостаточность – у 3,4%, стенокардия – у 3,1%, ампутация нижней конечности диагностирована у 0,2% пациентов, хроническая болезнь почек (ХБП) встречалась у 2,2% лиц.

В представленной статье у пациентов обсуждаемой группы была проанализирована такая конечная точка, как ишемический инсульт. Следует отметить, что, помимо признаков, оказывающих влияние на риск развития инсульта в отдаленном периоде, был проведен анализ в отношении факторов, влияющих на риск развития фатального и нефатального ишемического инсульта.

Анализ полученного фактического материала при помощи однофакторного логистического регрессионного анализа позволил отметить, что такие факторы, как хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) ($p = 0,029$), наличие атеросклеротического поражения брюшного отдела аорты ($p = 0,037$), правой общей сонной артерии (ОСА) ($p = 0,024$), правой внутренней сонной артерии (ВСА) ($p = 0,032$), правой наружной сонной артерии (НСА) ($p = 0,001$), левой позвоночной ($p = 0,006$) и левой подключичной артерии ($p = 0,02$) оказывали свое влияние

● **Таблица 1.** Вероятность развития фатальных и нефатальных случаев инсульта (только статистически значимые значения при $p < 0,05$)

● **Table 1.** Probability of developing fatal and non-fatal stroke events (statistically significant values at $p < 0.05$ only)

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	χ^2	p
ХИНК	-2,88	0,86	30,8	4,72	0,029
Брюшной отдел аорты	-2,77	2,36	10,67	4,32	0,037
ОСА правая	-2,72	1,49	4,48	5,04	0,024
ВСА правая	-3,41	1,47	4,37	4,56	0,032
НСА правая	-2,88	2,18	8,92	10,8	0,001
Левая позвоночная	-2,84	1,74	5,71	7,43	0,006
Левая подключичная	-2,97	1,36	3,92	5,35	0,02

● **Таблица 2.** Номограмма оценки риска развития фатальных и нефатальных случаев инсульта в зависимости от разных факторов риска

● **Table 2.** A nomogram to estimate the risk of developing fatal and non-fatal stroke events depending on various risk factors

Критерий	Характеристика признака / величина риска, %	
ХИНК	нет	есть
Риск развития, %	4	12
Брюшной отдел аорты	нет	есть
Риск развития, %	3	40
ОСА справа	нет	есть
Риск развития, %	5	23
ВСА справа	нет	есть
Риск развития, %	3	12
НСА справа	нет	есть
Риск развития, %	4	33
Левая позвоночная артерия	нет	есть
Риск развития, %	5	24
Левая подключичная артерия	нет	есть
Риск развития, %	5	25

● **Таблица 3.** Вероятность развития нефатального инсульта (только статистически значимые значения при $p < 0,05$)

● **Table 3.** Probability of developing non-fatal stroke (statistically significant values at $p < 0.05$ only)

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	χ^2	p
Ампутация нижней конечности в анамнезе	-3,16	3,16	23,5	3,96	0,048
ХИНК	-3,31	1,03	60,4	5,77	0,016
Брюшной отдел аорты	-3,06	2,65	14,2	5,09	0,024

на риск развития фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта в отдаленном периоде, при этом у таких признаков, как ХИНК, атеросклероз брюшного отдела аорты, была верифицирована максимальная частота воздействия (OR (ratio) 30,8, 10,67 соответственно) с учетом положительных коэффициентов регрессии (Estimate) (табл. 1). Однако максимально сильной оказалась взаимосвязь между анализируемой конечной точкой и такими критериями, как атеросклеротическое поражение брюшного отдела аорты (2,36) и стеноз правой НСА (2,18).

Используя полученные данные, с помощью оригинального математического аппарата с использованием уравнений логистической регрессии была разработана номограмма оценки риска развития фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта в зависимости от разных факторов риска.

Так, при наличии атеросклеротического поражения в брюшном отделе аорты величина обсуждаемого риска составила 40%, при том что при отсутствии поражения риск равен 4%. В случае наличия патологического процесса в области левой подключичной артерии риск составлял 25%, а у лиц без поражения – 5% (табл. 2).

Отдельно были проанализированы следующие конечные точки – нефатальный ишемический инсульт и фатальный ишемический инсульт. В ходе проведенного статистического анализа выявлено, что такие факторы, как ампутация нижней конечности в анамнезе ($p = 0,048$), наличие ХИНК ($p = 0,016$), атеросклероз брюшного отдела аорты ($p = 0,024$), влияли на риск развития нефатального инсульта у обследованных пациентов, при этом отношения шансов (OR (ratio)) составили, соответственно, 23,5, 60,4, 14,2 с учетом положительных коэффициентов регрессии (Estimate) (табл. 3).

Полученная в ходе исследования номограмма на основе уравнений логистической регрессии смогла наглядно продемонстрировать, что, например, при наличии атеросклеротического поражения брюшного отдела аорты величина риска развития нефатальных случаев ишемического инсульта у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска составила 40%, при его отсутствии – 3% или при наличии ХИНК обсуждаемый риск равен 10%, в случае отсутствия – 2% (табл. 4).

В отношении конечной точки – фатальный ишемический инсульт – статистическую значимость продемонстрировали следующие признаки: возраст ($p = 0,040$), длительность сахарного диабета (СД) ($p = 0,045$), степень хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) ($p = 0,049$), значение конечного диастолического объема (КДО) ($p = 0,015$), поражение проксимальной правой коронарной артерии (ПКА) ($p = 0,037$), поражение средней ПКА% ($p = 0,047$), наличие стеноза почечной артерии ($p = 0,047$), поражение (двупочечное) левой почки, % ($p = 0,02$), поражение артерии левой почки > 60% (двупочечное) ($p = 0,009$), поражение правой ВСА ($p = 0,031$), правой НСА ($p = 0,002$), правой НСА, % ($p = 0,015$), левой ВСА ($p = 0,047$), левой ВСА, % ($p = 0,049$), левой позвоночной ($p = 0,007$), левой подключичной артерии ($p = 0,002$),

при этом максимальная частота воздействия (OR (ratio)) была установлена среди таких признаков, как поражение (двупочечное) ЛП > 60%, атеросклероз правой ВСА, левой ВСА и левой подключичной артерии (OR (ratio)) $2,6 \cdot 10^{11}$, $1,2 \cdot 10^{11}$, $5,3 \cdot 10^{10}$, $1,4 \cdot 10^{11}$, соответственно, с учетом положительных коэффициентов регрессии (Estimate). Следует отметить, что максимальным коэффициент регрессии оказался при анализе таких критериев, как поражение (двупочечное) ЛП > 60% (26,3), наличие атеросклеротического поражения правой ВСА (25,4), левой ВСА (24,7) и при стенозе левой подключичной артерии (25,7) (табл. 5).

Составленная номограмма оценки риска развития фатальных случаев ишемического инсульта в отдаленном

● **Таблица 4.** Номограмма оценки риска развития нефатальных случаев инсульта в зависимости от разных факторов риска

● **Table 4.** A nomogram to estimate the risk of developing non-fatal stroke events depending on various risk factors

Критерий	Характеристика признака / величина риска, %	
Ампутация нижней конечности в анамнезе	нет	есть
Риск развития, %	3	50
ХИНК	нет	есть
Риск развития, %	2	10
Брюшной отдел аорты	нет	есть
Риск развития, %	3	40

● **Таблица 5.** Вероятность развития фатального инсульта (только статистически значимые значения при $p < 0,05$)

● **Table 5.** Probability of developing fatal stroke (statistically significant values at $p < 0.05$ only)

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	χ^2	p
Возраст, лет	-8,69	0,07	79,2	4,19	0,040
Длительность СД, лет	-4,36	0,13	80,7	3,99	0,045
Степень ХНМК	-8,67	1,52	443,6	3,85	0,049
КДО, мл	-6,77	0,02	111,3	5,96	0,015
Проксимальная ПКА, %	-8,91	0,06	72,0	4,32	0,037
Средняя ПКА, %	-8,09	0,05	71,9	3,97	0,047
Стеноз почечной артерии	-4,14	1,31	3,72	3,99	0,047
Поражение (двупочечное) ЛП, %	-7,14	0,07	114,0	5,12	0,02
Поражение (двупочечное) ЛП > 60%	-27,5	26,3	$2,6 \cdot 10^{11}$	6,79	0,009
Правая ВСА	-28,4	25,4	$1,2 \cdot 10^{11}$	4,64	0,031
Правая НСА	-4,84	3,45	31,5	9,75	0,002
Правая НСА, %	-10,37	0,11	220,5	5,81	0,015
Левая ВСА	-27,7	24,7	$5,3 \cdot 10^{10}$	3,96	0,047
Левая ВСА, %	-7,92	0,06	105,2	3,93	0,049
Левая позвоночная	-4,79	2,94	18,9	7,39	0,007
Левая подключичная	-27,9	25,7	$1,4 \cdot 10^{11}$	9,69	0,002

периоде в зависимости от разных факторов риска позволила продемонстрировать, что при наличии атеросклеротического поражения почечных артерий величина представленного риска составляла 7%, в то время как при отсутствии стеноза обсуждаемый риск равен 1%.

При этом при наличии двустороннего атеросклеротического процесса и стенозе левой почечной артерии 50%-ный риск развития фатальных случаев ишемического инсульта составлял 4%, а при стенозе – 80%, обсуждаемый риск равен 15%. В случае наличия патологического процесса в зоне левой подключичной артерии представленный риск составлял 10%, в случае отсутствия атеросклероза левой подключичной артерии – 1% (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ данных отечественной и зарубежной литературы в отношении факторов риска (ФР) развития инсульта продемонстрировал, что в основу развития патологического процесса свой вклад вносит большое количество факторов, влияние которых оценивается по-разному [13].

Тем не менее по результатам фрамингемского исследования отмечено, что ФР атеросклероза некоронарной локализации тесно связаны с традиционными факторами, большая часть из которых уже установлена, а именно: мужской пол, возраст, курение, СД, нарушение липидного обмена, АГ, наличие кардиальной патологии [14].

Согласно данным ряда работ, часть исследователей опираются на т. н. нетрадиционные ФР атеросклеротического поражения периферических артерий. Результаты работы, включавшей 279 пациентов, ярко продемонстрировали, что у лиц с верифицированным поражением сонных сосудов единственным нетрадиционным ФР был кальциноз клапана аорты. В работе R.A. Voyajian отмечена статистическая взаимосвязь между прогрессированием степени стеноза сонных сосудов и высоким уровнем моноцитов в крови [15].

На сегодняшний день описано около 200 факторов, оказывающих непосредственное влияние на степень прогрессирования патологического процесса. Следует отметить, что ряд из этих факторов нуждается в дальнейшем изучении [16].

Согласно анализу изученной литературы, атеросклеротический стеноз крупных сосудов – один из наиболее значимых моментов, оказывающих влияние на риск развития ишемического инсульта у лиц старше 35 лет и возникновение атеротромботического и гемодинамического типов патологического процесса [17].

В ходе проведенного нами исследования были верифицированы факторы, оказывающие влияние на долгосрочный прогноз пациентов с периферическим атеросклерозом, в частности на риск развития фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта.

Известно, что частота сочетанного атеросклеротического процесса сонных артерий более 50% у лиц с ИБС достоверно увеличивается в случае наличия СД до 36,4% случаев против 28,0% и, несомненно, СД относится к важнейшим ФР инсульта [18].

● **Таблица 6.** Номограмма оценки риска развития фатальных случаев инсульта в зависимости от разных факторов риска

● **Table 6.** A nomogram to estimate the risk of developing fatal stroke events depending on various risk factors

Критерий	Характеристика признака / величина риска, %					
Возраст, лет	30	40	50	60	70	80
Риск развития, %	1	2	3	5	9	11
Длительность СД, лет	5	10	15	20	25	30
Риск развития, %	2	4	10	12	25	38
ХНМК	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	8	-	-	-	-
КДО, мл	80	100	140	180	200	240
Риск развития, %	1	3	5	7	9	18
Проксимальная ПКА, %	40	60	70	80	90	100
Риск развития, %	1	3	5	7	8	9
Средняя ПКА, %	30	50	70	80	90	100
Риск развития, %	1	2	4	6	7	9
Стеноз почечной артерии	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	7	-	-	-	-
Выраженность поражения (двупочечное) ЛП, %	40	50	60	70	80	90
Риск развития, %	2	4	7	9	15	25
Стеноз (двупочечное) ЛП > 60%	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	12	-	-	-	-
Правая ВСА	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	6	-	-	-	-
Правая ВСА	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	12	-	-	-	-
Правая НСА	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	11	-	-	-	-
Правая НСА, %	50	60	70	80	90	100
Риск развития, %	1	3	6	14	35	60
Левая ВСА	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	6	-	-	-	-
Левая ВСА, %	40	60	70	80	90	100
Риск развития, %	1	3	4	5	9	12
Левая позвоночная артерия	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	17	-	-	-	-
Левая подключичная артерия	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	10	-	-	-	-

В исследовании Cardiovascular Health Study, которое включало 5 201 пациента старше 65 лет, отмечено, что такие факторы, как наличие СД, курение, АГ, оказывают влияние на развитие и распространенность как симптомного каротидного атеросклероза, так и бессимптомного.

Немаловажен тот факт, что тяжесть патологического процесса значительно увеличивалась с возрастом, причем у лиц мужского пола быстрее, чем у женщин [19].

Согласно данным литературы, хроническая болезнь почек (ХБП) часто ассоциирована с различной сердечно-сосудистой патологией. Так, в исследовании S.H. Kim et al., в ходе которого магнитно-резонансная томография головного мозга была проведена 2 594 лицам без инсульта в анамнезе, установлено, что дисфункция почек является независимым ФР наличия очагов бессимптомного инсульта. По данным популяционного исследования, включавшего 2 645 человек, выявлено, что снижение СКФ на 1 мл/мин/1,73м² было связано со снижением на 0,42 мл/мин на 100 мл скорости мозгового кровотока (95% ДИ, 0,01–0,83) с поправкой на ФР сердечно-сосудистых заболеваний [20]. У пациентов ХБП не только высок риск развития инсульта [21, 22], но и хуже госпитальный и отдаленный прогноз [23], а также высок риск развития деменции [24, 25].

Обсуждаемая патология представлена характеристиками глобальной почечной гипоперфузии, а именно: снижением СКФ, наличием повышенного артериального давления, прогрессированием нефросклероза вследствие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения почечных сосудов.

Данный факт подтверждается и результатами нашего исследования, которое наглядно продемонстрировало, что наличие стеноза почечных артерий, как одностороннего, так и двустороннего, – статистически значимый фактор в отношении фатального исхода у пациентов представленной группы. При этом особый интерес вызывает тот факт, что гемодинамически значимый стеноз только лишь левой почечной артерии при условии двустороннего процесса продемонстрировал свою статистическую значимость.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования выполнено 3-летнее проспективное наблюдение среди пациентов с периферическим атеросклерозом с целью изучения особенностей развития фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта.

С использованием оригинального математического аппарата были установлены факторы, влияющие на развитие ишемического инсульта у пациентов обсуждаемой группы.

Проведенный комплексный анализ позволил разработать оригинальную номограмму оценки риска развития фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта в отдаленном периоде, которая может быть использована в реальной клинической практике.

Следует отметить, что наличие таких критериев, как атеросклеротическое поражение в области коронарных и почечных артерий, является фактором, влияющим на вероятность развития инсульта у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Поступила / Received 01.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 22.02.2022
Принята в печать / Accepted 25.02.2022

Список литературы / References

- Akpanova D.M., Berkinbayev S.F., Mussagaliyeva A.T., Ospanova D.A., Zhussupov B.S. Clinical and demographic features of patients with stroke and atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2018;58(Suppl. 9):48–57. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312571>.
- Lindsay M.P., Norrving B., Sacco R.L., Brainin M., Hacke W., Martins S. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *Int J Stroke*. 2019;14(8):806–817. <https://doi.org/10.1177/1747493019881353>.
- Huynh W., Kwai N., Arnold R., Krishnan A.V., Lin C.S., Vucic S., Kiernan M.C. The Effect of Diabetes on Cortical Function in Stroke: Implications for Poststroke Plasticity. *Diabetes*. 2017;66(6):1661–1670. <https://doi.org/10.2337/db16-0961>.
- Conte S.M., Vale P.R. Peripheral Arterial Disease. *Heart Lung Circ*. 2018;27(4):427–432. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.014>.
- Dahal K., Kunwar S., Rijal J., Schulman P., Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2016;149(4):951–959. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1719>.
- Cherng Y.G., Lin C.S., Shih C.C., Hsu Y.H., Yeh C.C., Hu C.J. et al. Stroke risk and outcomes in patients with chronic kidney disease or end-stage renal disease: Two nationwide studies. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191155. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191155>.
- Annemans L., Packard C.J., Briggs A., Ray K.K. "Highest risk-highest benefit" strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2546–2550. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx710>.
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2199. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs151>.
- Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;(65):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;(65):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Viazzi F., Muiesan M.L., Schillaci G., Salvetti M., Pucci G., Bonino B. et al. Changes in albuminuria and cardiovascular risk under antihypertensive treatment: a systematic review and meta regression analysis. *J Hypertens*. 2016;34(9):1689–1697. <https://doi.org/10.1097/HJN.0000000000000991>.
- Терентьев В.П., Кобзева Н.Д., Батышин М.М., Малеванный М.В. Особенности атеросклеротического поражения почечных артерий у больных с острым коронарным синдромом. *Нефрология*. 2015;(5):86–90. Режим доступа: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/134/135>.
- Terent'ev V.P., Kobzeva N.D., Batyushin M.M., Malevannyj M.V. Renal arteries sclerotic disease features in patients with acute coronary syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;(5):86–90. (In Russ.) Available at: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/134/135>.
- Srisilpa S., Korathanakun P. Predictors of clinical outcome among Thai patients with atrial fibrillation-associated acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):104856. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104856>.
- Aboyans V., Desormais I., Magne J., Morange G., Mohty D., Lacroix P. Renal Artery Stenosis in Patients with Peripheral Artery Disease: Prevalence, Risk Factors and Long-term Prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(3):380–385. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.10.029>.
- Del Porto F., Cifani N., Proietta M., Perrotta S., Dito R., di Gioia C. et al. Regulatory T CD4+ CD25+ lymphocytes increase in symptomatic carotid artery stenosis. *Ann Med*. 2017;49(4):283–290. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1241427>.
- Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L. et al. Risk Factors for Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Stroke Patients. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0167189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167189>.
- Hanna R.M., Ferrey A., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K. Renal-Cerebral Pathophysiology: The Interplay Between Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(9):105461. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105461>.
- Ankolekar S., Renton C., Sare G., Ellender S., Sprigg N., Wardlaw J.M. Relationship between poststroke cognition, baseline factors, and functional outcome: data from "efficacy of nitric oxide in stroke" trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(7):1821–1829. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.022>.
- Shen M.Y., Chen F.Y., Hsu J.F., Fu R.H., Chang C.M., Chang C.T. et al. Plasma L5 levels are elevated in ischemic stroke patients and enhance platelet aggregation. *Blood*. 2016;127(10):1336–1345. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-646117>.
- Kobzeva N.D., Terent'ev V.P., Zolotuhina I. Ways to optimize the prediction of vascular events in patients with acute coronary syndrome and atherosclerotic lesions of the renal arteries. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2019;680(1):012046. (In Russ.) Available at: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/680/1/012011>.
- Qureshi A.I., Huang W., Lobanova I., Barsan W.G., Hanley D.F., Hsu C.Y. et al. Outcomes of Intensive Systolic Blood Pressure Reduction in Patients With Intracerebral Hemorrhage and Excessively High Initial Systolic Blood Pressure: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1355–1365. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3075>.
- Кобзева Н.Д., Терентьев В.П., Батышин М.М. Прогнозирование риска формирования постконтрастного острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом. *Терапия*. 2020;(4):124–130. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.4.124-130>.
- Kobzeva N.D., Terent'ev V.P., Batyushin M.M. Predicting the risk of post-contrast acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. *Therapy*. 2020;(4):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.4.124-130>.
- Corraini P., Henderson V.W., Ording A.G., Pedersen L., Horváth-Puhó E., Sørensen H.T. Long-Term Risk of Dementia Among Survivors of Ischemic or Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2017;48(1):180–186. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015242>.
- Silva G.S., Nogueira R.G. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(2):310–331. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000852>.
- Zhu Z., Qian S., Lu X., Xu C., Wang Y., Zhang X. et al. Protective Properties of the Extract of Chrysanthemum on Patients with Ischemic Stroke. *J Healthc Eng*. 2021;2021:3637456. <https://doi.org/10.1155/2021/3637456>.

Информация об авторах:

Кобзева Наталия Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; kobzeva.nataliya1@gmail.com

Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии №1, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; anatmartynov@mail.ru

Information about the authors:

Natalia D. Kobzeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; kobzeva.nataliya1@gmail.com

Anatoly I. Martynov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; anatmartynov@mail.ru

Тромбофилия у больной с синдромом суперкороткой тонкой кишки

А.И. Парфенов, О.В. Князев, Л.Н. Костюченко[✉], l.kostyuchenko@mknc.ru, Д.С. Кулаков, Д.А. Дегтерев, А.Э. Лычкова

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

Резюме

В статье представлен клинический случай тромбофилии у больной с синдромом суперкороткой тонкой кишки. Тромбофилия характеризуется нарушением системы свертывания крови, при котором увеличивается риск развития тромбозов. В патогенезе синдрома суперкороткой кишки значительное место имеет тромбофилия, локальная сосудистая недостаточность, непроходимость кишки с образованием свища, требующая резекции кишки. Больная поступила с диагнозом «тромбофилия, резекция тонкой кишки (остаточная тонкая кишка 17 см), илеостомы». Состояние после множественных оперативных вмешательств на брюшной полости. Перенесенные операции: атипичная резекция желудка, резекция большого сальника, еюностомы, резекция кардиального и антрального отделов желудка, выведение дуоденостомы, эзофагостомы, выведение петлевой еюностомы, энтероэнтероанастомоз по Брауну, перфорация ободочной кишки, ушивание, выведение колостомы, холецистэктомия, реконструкция ЖКТ, эзофагоэнтероанастомоз по Ру, резекция сигмовидной кишки, тонкой кишки, несущих кишечных свищей, выведение двустольной илеостомы, дренирование брюшной полости, релапаротомия, ушивание перфорации подвздошной кишки, ретроградная интубация тонкой кишки, определение показаний к трансплантации кишки. Проведены исследования: КТ-энтерография, колоноскопия с последующим морфологическим исследованием, ультразвуковое исследование брюшной полости, энтерогастроскопия, клинический и биохимический анализ крови, ПЦР, коагулограмма, анализ мочи, перкуссия и аускультация грудной клетки. При морфологическом исследовании фрагменты стенки толстой кишки – с эрозией, фрагменты жировой клетчатки – с незрелой грануляционной тканью, фрагмент стромы, покрытый многослойным плоским ороговевающим эпителием с фокусом эпителизированной целевидной язвы. В комплекс лечения назначен клексан, нутритивная поддержка дополнительно включала Микразим капсулы 25000 ЕД, тедуглутид, ремабипид. Применение препаратов ребамипида и тедуглутида позволило стабилизировать состояние больной и улучшить состояние тканей периперационной зоны. При неэффективности применяемой терапии определяют показания к трансплантации печени.

Ключевые слова: тромбофилия, синдром суперкороткой кишки, нутритивная поддержка, ребамипид, тедуглутид

Для цитирования: Парфенов А.И., Князев О.В., Костюченко Л.Н., Кулаков Д.С., Дегтерев Д.А., Лычкова А.Э.

Тромбофилия у больной с синдромом суперкороткой тонкой кишки. *Медицинский совет.* 2022;16(23):380–385.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-380-385>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombophilia in a patient with short bowel syndrome

Asfold I. Parfenov, Oleg V. Knyazev, Lyudmila N. Kostyuchenko[✉], l.kostyuchenko@mknc.ru, Dmitry S. Kulakov, Daniil A. Degterev, Alla E. Lychkova

Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

This article presents a clinical case of thrombophilia in a patient with short bowel syndrome. Thrombophilia is characterized by a disorder of the blood clotting system, in which the risk of thrombosis increases. Thrombophilia, local vascular insufficiency, intestinal obstruction with fistula formation requiring intestinal resection play a significant role in the pathogenesis of short bowel syndrome. The patient was admitted with the diagnosis "thrombophilia, resection of the small intestine (residual small intestine 17 cm), ileostoma". Condition after multiple surgical interventions on the abdominal cavity. Surgeries performed: atypical gastric resection, resection of the greater omentum, jejunostomy, resection of the cardial and antral parts of the stomach, derivation of duodenostomy, esophagostomy, derivation of loop jejunostomy, Braun enteroanastomosis, perforation of the colon, suturing, derivation of colostomy, cholecystectomy, GI reconstruction, Roux esophagoenteroanastomosis, resection of the sigmoid colon, small intestine, bearing intestinal fistulas, removal of double-barrel ileostomy, abdominal cavity drainage, relaparotomy, closure of ileal perforation, retrograde intubation of the small intestine, determination of indications for intestinal transplantation. The following tests were performed: CT-enterography, colonoscopy with subsequent morphological examination, abdominal ultrasound, enterogastroscopy, clinical and biochemical blood tests, PCR, coagulogram, urinalysis, percussion and auscultation of the chest. Morphological examination showed fragments of the wall of the colon – with erosion, fragments of fatty tissue – with immature granulation tissue, fragment of stroma covered with multilayer flat keratinized epithelium with the focus of epithelized slit-like ulcer. Clexane was administered as part of the treatment complex, nutritional support additionally included Micrazyme capsules 25000 units, teduglutide, remabipid. Rebamipid and Teduglutide allowed to stabilize the patient's condition and improve the condition of the perioperative area tissues. In case of ineffectiveness of the therapy used the indications for liver transplantation are determined.

Keywords: thrombophilia, supershort bowel syndrome, nutritional support, rebamipide, teduglutide

For citation: Parfenov A.I., Knyazev O.V., Kostyuchenko L.N., Kulakov D.S., Degterev D.A. Lychkova A.E. Thrombophilia in a patient with short bowel syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):380–385. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-380-385>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром короткой кишки (СКК) развивается у больных, перенесших обширную резекцию тонкой кишки по поводу различных ее заболеваний (некроз кишки вследствие тромбофилии или тромбоэмболии, кишечной обструкции воспалительного, спаечного или опухолевого процессов) [1–3]. Синдром короткой кишки характеризуется недостаточной функцией тонкой кишки, обусловленной уменьшением площади всасывания, снижением выработки кишечных ферментов и пищеварительных гормонов, нарушением моторной функции кишки, приводящей к недостаточному усвоению важнейших пищевых ингредиентов (белков, жиров, углеводов, электролитов, витаминов), к развитию синдрома избыточного бактериального роста [4–7]. В случае, когда речь идет о 17–20 см оставшейся тонкой кишки, развивается синдром суперкороткой тонкой кишки (ССКК).

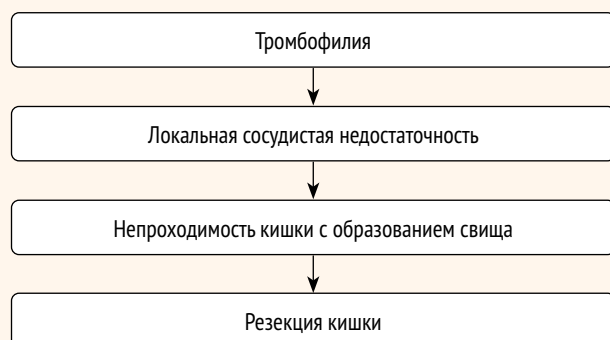
Статистика. В Великобритании СКК встречается в 2 случаях на 1 млн населения, при этом регистрируется 50 новых случаев в год, в Испании СКК встречается в 1,8 случаях на 1 млн населения, в России в регистре детей с СКК описывается 400 пациентов [1, 2].

Патогенез. В патогенезе развития суперкороткой тонкой кишки при тромбофилии играют роль следующие основные механизмы.

Реабилитационные мероприятия. Реабилитационные мероприятия показаны при значении цитрулина 13–14 ммоль/л [8] и снижении уровня глюкагоноподобного пептида. У пациентов с СКК развивается синдром нарушенной абсорбции глюкагоноподобными пептидами (GLU 1 и 2) и пептидом YY, поэтому в структуре парентеральной нутритивной коррекции можно использовать аналог GLP 2 пролонгированного действия тедуглутид, снижающий апоптоз клеток кишки, повышающий удельный вес сипингового питания вместо части парентераль-

● **Рисунок.** Патогенез суперкороткой тонкой кишки

● **Figure.** Pathogenesis of the short bowel syndrome



ного компонента, редуцирующий диарею [9, 10]. В комплексную нутритивную коррекцию включают ребамипид. Ребамипид – препарат, обладающий цитопротективным действием, который снижает или предотвращает повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, особенно при синдроме суперкороткой кишки. Эффектами ребамипида являются снижение экспрессии ИЛ-8, снижение экспрессии адгезии молекул СД18 на нейтрофилах, снижение межклеточной проницаемости, повышение антиоксидантного эффекта. Реабилитационные мероприятия при СКК включают консервативную коррекцию [11–14], хирургическое вмешательство [12, 15]. Консервативная коррекция включает традиционную парентерально-энтеральную терапию [16–19], применение тедуглутида, введение ребамипида.

В случае неэффективности консервативной коррекции осуществляют хирургическое вмешательство – удлинение кишки, определяют показания к ее трансплантации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Анамнез заболевания. Под наблюдением находилась больная А. 19 лет, неоднократно поступавшая в стационар с диагнозом «тромбофилия, резекция тонкой кишки (остаточная тонкая кишка 17 см), илеостомы». При настоящем поступлении жалобы на дискомфорт в верхних отделах живота, жидкий стул по илеостоме, общую слабость, снижение массы тела.

Из анамнеза известно, что с июня 2016 г. ограничивала себя в еде, начала терять вес по 5 кг в месяц (похудела на 20 кг). С ноября 2016 г. – ухудшение состояния в виде неукротимой рвоты с зеленью, отсутствие самостоятельного стула. В стационаре по м/ж поставлен диагноз «перфорация желудка». Проведено оперативное вмешательство: атипичная резекция желудка, резекция большого сальника, еюностомы. Послеоперационный период протекал с осложнениями в виде правостороннего пневмоторакса, проведено дренирование. Далее, в декабре 2016 г., проведены резекция кардиального и антрального отделов желудка, выведение дуоденостомы, эзофагостомы, выведение петлевой еюностомы, энтероэнтероанастомоз по Брауну. 03.02.17 – перфорация ободочной кишки – ушивание, выведение колостомы, холецистэктомия. 10.02.17 – перфорация аппендикса, ушивание. 15.02.17 – установка катетера. Далее состояние без отрицательной динамики, находилась в стационаре по м/ж, получала энтеральное питание. В июне 2017 г. госпитализация в хирургическое отделение ДГКБ №13, при поступлении отмечалась тяжелая анемия, лейкопения (1,4 тыс.), в связи с чем проведена пункция костного мозга – без патологии. Повторная

госпитализация в июле 2017 г., проведено оперативное лечение: реконструкция ЖКТ. Эзофагоэнтероанастомоз по Ру. Послеоперационный период протекал с осложнениями: формирование гидроторакса, свищ ЖКТ в месте стояния дренажа. В октябре 2017 г. вновь поступила в хирургическое отделение для планового оперативного вмешательства по восстановлению целостности ЖКТ. В связи с тяжестью общего состояния переведена в педиатрическое отделение для продолжения лечения. На фоне проводимого лечения отмечается положительная динамика в виде уменьшения отделяемого из свища, далее свищ полностью закрылся. Очередная госпитализация в хирургическое отделение – в июле 2019 г. Проведено обследование: КТ ОБП – осумкованное жидкостное скопление в брюшной полости с формированием свищевого хода – без динамики. РГр ОБП – наличие свищевого хода с изливом контрастного вещества в ограниченную полость в малом тазу. От дополнительного дообследования родители решили воздержаться. Далее неоднократные госпитализации в хирургическое отделение для проведения терапии и парентерального питания. В межгоспитальный период – состояние нестабильное, отмечала прогрессирующее снижение массы тела до 33 кг, несмотря на прием дополнительного питания.

В марте 2021 г. – госпитализация в ГАУЗ «РКБ МЗ Республики Татарстан» с диагнозом «губовидные и трубчатые свищи левой половины ободочной кишки, трубчатые свищи тонкого кишечника передней брюшной стенки, осложненные перфорацией подвздошной кишки». Проведено оперативное лечение: 23.02.2021 – лапаротомия, резекция сигмовидной кишки, тонкой кишки, несущие кишечные свищи, выведение двустольной илеостомы, дренирование брюшной полости. 30.03.2021 – релапаротомия, ушивание перфорации подвздошной кишки, ретроградная интубация тонкой кишки, санация, дренирование брюшной полости. Данные морфологических исследований и биопсийных стекол не предоставила. В январе 2022 г. госпитализирована в отделение ВЗК ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова. По данным обследования: УЗИ ОБП – воспалительные изменения со стороны тонкой кишки. Свищи (межкишечные и слепо заканчивающиеся в клетчатке); КТ-энтерография: КТ-картина воспалительных изменений стенок тонкой кишки, а также в области илеостомы. КТ-картина ограниченных жидкостных скоплений в брюшной полости и малом тазу с инфильтрацией окружающей клетчатки и признаками выраженного спаечного процесса в брюшной полости и в малом тазу. КТ-признаки уплотнения клетчатки передней брюшной стенки (высоко, вероятно наличие свищевых ходов, сообщающихся с кожными покровами, на момент исследования четко не определяются). Колоноскопия – состояние после множественных оперативных вмешательств на брюшной полости. Органической патологии со стороны толстой и тонкой кишки на осмотренных участках не выявлено (морфологическое исследование: фрагменты стенки тонкой кишки нормального строения. Фрагменты стенки толстой кишки – с эрозией, фрагменты жировой клетчатки – с незрелой грануляци-

онной тканью, фрагмент стромы, покрытый многослойным плоским ороговевающим эпителием с фокусом эпителизированной щелевидной язвы. ЭГДС – очаговый гастрит, варикозное расширение вен пищевода 3-й ст.

Пациентка находилась в контакте с больным с положительным ПЦР по COVID-19 (26.01.2022 отмечалось повышение температуры тела до 38,5 °С). Учитывая отсутствие АТ к COVID-19, пациентка выписывалась по контакту.

Анамнез заболевания. Настоящее ухудшение наступило в течение 2 нед., когда усилились жалобы на дискомфорт в верхних отделах живота, жидкий стул по илеостоме, общую слабость. Госпитализирована в отделение ВЗК ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова для лечения.

Амбулаторно:

- ОАК от 20.03.2022:
 - Тромбоциты – 130
- Анализ крови от 20.03.22:
 - АЛТ – 56,7
 - Железо – 51,8
- Анализ мочи общий от 20.03.22:
 - Лейкоциты – 250
- Коагулограмма от 20.03.22:
 - АЧТВ – 38,9
 - Протромбиновое время – 12,7
- HBsAg, АТ к HCV
- ВИЧ, РВ не выявлено от 21.03.22 (МКНЦ).
- ЭКГ 21.01.22 – ритм ЭКГ синусовый, ЧСС 65 в мин. Данных за острую коронарную патологию не выявлено.
- SARS Coronavirus PHK – не обнаруж. от 20.03.22.
- Рентгенография органов грудной клетки 25.01.22 – свежих и инфильтративных изменений не выявлено.

Анамнез жизни

Родилась в 2002 г., в развитии от сверстников не отставала. Коммунальные условия удовлетворительные.

Вредные привычки: не курит, алкоголь не употребляет.

Перенесенные и сопутствующие заболевания:

Тромбофилия (наблюдается у гематологов, курсами 1 р/3 мес. ставит клексан п/к).

Перенесенные операции: 26.11.16 – атипичная резекция желудка, резекция большого сальника, еюностомы. 20.12.16 – резекция кардиального и антрального отделов желудка, выведение дуоденостомы, эзофагостомы. 20.12.16 – выведение петлевой еюностомы, энтероэнтероанастомоз по Брауну. 03.02.17 – перфорация ободочной кишки, ушивание, выведение колостомы, холецистэктомия. 10.02.17 – перфорация аппендикса, ушивание. 03.07.17 – реконструкция ЖКТ, эзофагоэнтероанастомоз по Ру. 23.03.21 – резекция сигмовидной кишки, тонкой кишки, несущих кишечных свищей, выведение двустольной илеостомы, дренирование брюшной полости. 30.03.21 – релапаротомия, ушивание перфорации подвздошной кишки, ретроградная интубация тонкой кишки, санация и дренирование брюшной полости. Губовидные и трубчатые свищи левой половины ободочной кишки, трубчатые свищи тонкого кишечника передней брюшной стенки.

Перфорация подвздошной кишки. Аллергологический анамнез: не отягощен. Наследственность по заболеваниям ЖКТ: отрицает.

Страховой анамнез: инвалид 2-й группы.

Эпидемиологический анамнез: предоставлена копия сертификата о вакцинации от новой коронавирусной инфекции COVID-19 V1 – 07.12.21, V2 – 28.12.21. Привита Спутником V. Контакт с инфекционными больными отрицателен. Малярия, туберкулез, дизентерия, ОВГ, корь – отрицает. Укусы насекомых, животных в течение месяца – отрицает.

В течение последних 7 дней не пересекала границу Российской Федерации, не находилась в контакте с лицами, прибывшими из заграничных, а также прочих регионов с угрозой распространения коронавирусной инфекции, в т. ч. находящимися на карантине в связи с угрозой заражения коронавирусной инфекцией, в т. ч. с больными коронавирусной инфекцией 2019-nCoV.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Рост – 163 см, вес – 38,5 кг, t – 36,6 °C, ППТ – 1,32 кв.м, ИМТ – 14,49 кг/кв.м.

Общее состояние: Удовлетворительное. Телосложение астеническое. Кожные покровы, видимые слизистые обычной окраски, склеры чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены, эластичные, безболезненные. Отеков нет. Сознание ясное. Ориентирована в пространстве, времени и собственной личности. Неврологический статус: патологии со стороны 12 пар черепно-мозговых нервов не выявлено. Координация не нарушена. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка симметрична, при пальпации безболезненная, эластичная. При сравнительной перкуссии – ясный легочный звук. При топографической перкуссии – границы легких в пределах возрастной нормы. При аускультации – дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца и крупных сосудов шеи визуально не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в V межреберье, локализованный. Границы относительной сердечной тупости: верхняя – III ребро, левая – на 0,5 см кнутри от среднеключичной линии, правая – на уровне правого края грудины. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс = ЧСС = 74 уд/мин, АД пр. = лев. – 110/70 мм рт. ст. Глотание в норме. Слизистая полости рта розовая, чистая. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот – симметричный, участвует в акте дыхания, пальпаторно чувствительный в нижних отделах живота. Печень не увеличена,

селезенка не пальпируется. Пульсация брюшного отдела аорты сохранена. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

Локально: на передней брюшной стенке отмечаются множественные рубцы после оперативных вмешательств, в правой стороне выведена илеостомы, функционирует нормально, отделяемое без патологических примесей.

Диагноз. Основной: «Синдром короткой тонкой кишки. Болезнь оперированного желудка».

Оперативное лечение. 26.11.16 – атипичная резекция желудка, резекция большого сальника, еюностомы. 20.12.16 – гастрэктомия, выведение дуоденостомы, эзофагостомы. 20.12.16 – выведение петлевой еюностомы, энтероэнтероанастомоз по Брауну. 03.02.17 – перфорация ободочной кишки, ушивание, выведение колостомы, холецистэктомия, 10.02.17 – перфорация аппендикса, ушивание. 03.07.17 – реконструкция ЖКТ, эзофагоэнтероанастомоз по Ру. 23.03.21 – резекция сигмовидной кишки, тонкой кишки, несущих кишечных свищей, выведение двустольной илеостомы, дренирование брюшной полости. 30.03.21 – релапаротомия, ушивание перфорации подвздошной кишки, ретроградная интубация тонкой кишки, санация и дренирование брюшной полости, губовидные и трубчатые свищи левой половины ободочной кишки, трубчатые свищи тонкого кишечника передней брюшной стенки. Перфорация подвздошной кишки. Цереб्रोастенический синдром. Энцефалопатия смешанной этиологии. Персистирующая ЦМВ-инфекция. СИБР. Синдром мальабсорбции тяжелой степени (K91.2).

Обоснование диагноза: Диагноз установлен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае показано развитие тромбофилии при синдроме суперкороткой кишки. Показаны многочисленные синдромы и симптомы, требующие своевременной нутриционной поддержки, включающей дополнительное применение ребамипида и тедуглутита. Применяются современные методы хирургической коррекции суперкороткой кишки.

Поступила / Received 30.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2022
Принята в печать / Accepted 29.04.2022

Список литературы / References

1. Никонов Е.Л., Чубарова А.И., Аверьянова Ю.В., Полевиченко Е.В., Скворцова Т.А., Витковская И.П. и др. Синдром короткой кишки у пациентов детского возраста. Текущее состояние проблемы и лечение пациентов в России. *Доказательная гастроэнтерология* 2020;(3):5–15. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090315>.
Nikonov E.L., Chubarova A.I., Averyanova Yu.V., Polevichenko E.V., Skvortsova T.A., Vitkovskaya I.P. et al. Pediatric short bowel syndrome: state of the problem and current treatment in the Russian Federation. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;(3):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090315>.
2. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка при последствиях обширных резекций различных отделов кишечника. *Современная медицинская наука*. 2013;(3):48–67. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21338822>.
Kostyuchenko L.N. Nutrition support after big bowel resection. *Sovremennaya Meditsinskaya Nauka*. 2013;(3):48–67. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21338822>.
3. Костюченко Л.Н. Синдром короткой кишки: современные позиции ведения больных в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(9):36–38. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2015/spv2015_9/sindrom-korotkoy-kishki-sovremennye-pozitsii-vedeniya-bolnykh-v-rannem-i-otdalennom-posleoperatsionnom-period.
Kostyuchenko L.N. Short bowel syndrome: current positions in the management of patients in the early and late postoperative period. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015;(9):36–38. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2015/spv2015_9/sindrom-korotkoy-kishki-sovremennye-pozitsii-vedeniya-bolnykh-v-rannem-i-otdalennom-posleoperatsionnom-period.

4. Кокорина А.А., Косулин А.В., Бельдман Л.Н., Кромский С.В., Александров В.Н. Возможности тканевой инженерии на модели синдрома короткой кишки. *Медицина: теория и практика*. 2018;(1):40–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-tkanevoy-inzhenerii-na-modeli-sindroma-korotkoy-kishki/viewer>. Kokorina A.A., Kosulin A.V., Beldiman L.N., Kromsky S.V., Alexandrov V.N. Possibilities of tissue engineering on the model of short bowel syndrome. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;(1):40–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-tkanevoy-inzhenerii-na-modeli-sindroma-korotkoy-kishki/viewer>.
5. Погосова Д.Р., Ростовцев Н.М., Бабоско П.Г., Базалий В.Н. Синдром короткой кишки у новорожденных. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2018;(2):86–92. Режим доступа: https://vestnik74.ru/vestnik/v2018_2.pdf. Pogosova D.R., Rostovtsev N.M., Baboshko P.G., Bazaliy V.N. Short bowel syndrome in newborns. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2018;(2):86–92. (In Russ.) Available at: https://vestnik74.ru/vestnik/v2018_2.pdf.
6. Титова Г.П., Гришин А.В., Ярцев П.А., Петухова М.Н., Водясов А.В. Закономерности развития синдрома короткой кишки после обширной резекции тонкой кишки в эксперименте. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019;(2):42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38542005>. Titova G.P., Grishin A.V., Yartsev P.A., Petukhova M.N., Vodiasov A.V. Patterns of the development of short bowel syndrome after extensive resection of the small intestine in the experiment. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2019;(2):42. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38542005>.
7. Переяслов А.А., Лосев А.А., Рыбалченко В.Ф., Дац Р.И., Никифоров О.М. Интенсивная терапия и хирургическое лечение детей с синдромом короткой кишки (обзор литературы). *Хирургия детского возраста*. 2019;(1):62–74. <https://doi.org/10.15574/PS.2019.62.62>. Pereyaslov A.A., Losev A.A., Rybalchenko V.F., Dats R.I., Nikiforov O.M. Intensive care and the surgical treatment children with the short bowel syndrome (review). *Surgery for Children*. 2019;(1):62–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.15574/PS.2019.62.62>.
8. Мараховский К.Ю., Свирицкий А.А., Махлин А.М., Шмелева Н.Д., Куваева З.И., Корзюк Е.Б. Цитруллин как биомаркер развития синдрома короткой кишки у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019;(4):35–42. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-35-42>. Marakhovskiy K.Yu., Svirsky A.A., Makhlina A.M., Shmeleva N.D., Kuvaeva Z.I., Korzyuk E.B. Citrulline as a biomarker of short bowel syndrome in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2019;(4):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-35-42>.
9. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Синдром короткой кишки: от представления до лечения. *Вопросы детской диетологии*. 2021;(6):75–85. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-6-75-85>. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Short bowel syndrome: from presentation to treatment. *Pediatric Nutrition*. 2021;(6):75–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-6-75-85>.
10. Инновационные технологии в лечении синдрома короткой кишки. Костюченко Л.Н., Леонтьев А.В., Костюченко М.В., Лычкова А.Э., Васина Т.А., Пузин М.Н. *Медицинский совет*. 2022;(7):124–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-124-130>. Kostyuchenko L.N., Leontiev A.V., Kostyuchenko M.V., Lychkova A.E., Vasina T.A., Puzin M.N. Innovative technologies in the treatment of short bowel syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(7):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-124-130>.
11. Хорошилов И.Е. Питание при синдроме «короткой кишки». *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013;(1):M30–M30b. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29711506>. Khoroshilov I. E. Nutrition in the syndrome of the "short bowel". *Gastroenterology of St Petersburg*. 2013;(1):M30–M30b. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29711506>.
12. Каткин Е.Я., Оболенский В.Н., Ревук М.С. *Способ восстановления функций кишечной трубки при синдроме короткой кишки*. Патент RU 2525530 C1, 20.08.2014. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2525530C1/ru>. Gatkin E.Ya., Obolensky V.N., Revuk M.S. *A method for restoring the functions of the intestinal tube in short bowel syndrome*. Patent RU 2525530 C1, 20.08.2014. (In Russ.) Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2525530C1/ru>.
13. Хавкин А.И., Волянец Г.В., Скворцова Т.А. Синдром короткого кишечника: современные подходы к терапии. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;(1):70–75. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-70-75>. Khavkin A.I., Volynets G.V., Skvortsova T.A. Short bowel syndrome: current approaches to therapy. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;(1):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-70-75>.
14. Костюченко Л.Н., Смирнова О.А., Лычкова А.Э., Кузьмина Т.Н. Нутритивная недостаточность при синдроме короткой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(7):63–65. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-167-7-63-65>. Kostyuchenko L.N., Smirnova O.A., Lychkova A.E., Kuzmina T.N. Nutritional deficiency in short bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(7):63–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-167-7-63-65>.
15. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012;(3):5–15. Режим доступа: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/184/126>. Gauthier S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M., Ibragimova O.S. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2011. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2012;(3):5–15. (In Russ.) Available at: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/184/126>.
16. Хасанов Р.Р., Свобода Д., Коль М., Гумеров А.А., Вагапова В.Ш., Гумеров В.А., Вессель Л.М. Морфологические изменения мышечных слоев тонкой кишки при синдроме короткой кишки в эксперименте. *Детская хирургия*. 2019;(4):176–180. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-4-176-180>. Khasanov R.R., Svoboda D., Kohl M., Gumerov A.A., Vagapova V.Sh., Gumerov V.A., Wessel L.M. Morphological changes in the muscle layers of the small intestine in the short bowel syndrome in the experiment. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2019;(4):176–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-4-176-180>.
17. Никитин И.Г., Никитин А.Э., Карабиненко А.А., Горский В.А., Ильченко Л.Ю., Азимов Р.Х., Глушков П.С. Синдром короткой кишки на фоне спаечной болезни брюшной полости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(5):113–119. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-177-5-113-119>. Nikitin I.G., Nikitin A.E., Karabinenko A.A., Gorsky V.A., Ilchenko L.Yu., Azimov R.H., Glushkov P.S. Short bowel syndrome against the background of adhesive disease of the abdominal cavity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(5):113–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-177-5-113-119>.
18. Сосновская Е.В. Современные возможности фармакотерапии пациентов с синдромом короткой кишки. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;(4):26–30. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-26-30>. Sosnovskaya E.V. Modern possibilities of pharmacotherapy for patients with short bowel syndrome. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2021;(4):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-4-26-30>.
19. Луфт В.М., Демко А.Е., Лейдерман И.Н., Лапицкий А.В., Батыршин И.М., Сергеева А.М. Актуальные проблемы консервативного лечения взрослых пациентов с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью (СКК-КН). *Журнал «Неотложная хирургия» им. И.И. Дзhaneldze*. 2022;(6):43–52. Режим доступа: https://emergency.spb.ru/wp-content/uploads/2022/04/%D0%96%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB-%D0%9D%D0%95%D0%9E%D0%A2%D0%9B%D0%9E%D0%96%D0%9D%D0%90%D0%AF-%D0%A5%D0%98%D0%A0%D0%A3%D0%A0%D0%93%D0%98%D0%AF-1-2022_%D1%80%D0%B5%D0%B42-2.pdf. Luft V.M., Demko A.E., Leiderman I.N., Lapitsky A.V., Batyrsin I.M., Sergeeva A.M. Actual problems of conservative treatment of adult patients with short bowel syndrome and chronic intestinal insufficiency. *The Journal of Emergency Surgery named after I.I. Dzhaneldze*. 2022;(6):43–52. (In Russ.) Available at: https://emergency.spb.ru/wp-content/uploads/2022/04/%D0%96%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB-%D0%9D%D0%95%D0%9E%D0%A2%D0%9B%D0%9E%D0%96%D0%9D%D0%90%D0%AF-%D0%A5%D0%98%D0%A0%D0%A3%D0%A0%D0%93%D0%98%D0%AF-1-2022_%D1%80%D0%B5%D0%B42-2.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Костюченко Л.Н.
 Концепция и дизайн исследования – Парфенов А.И.
 Написание текста – Костюченко Л.Н.
 Сбор и обработка материала – Кулаков Д.С., Князев О.В.
 Обзор литературы – Дегтерев Д.А.
 Перевод на английский язык – Лычкова А.Э.
 Анализ материала – Князев О.В.
 Статистическая обработка – Лычкова А.Э.
 Редактирование – Костюченко Л.Н.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Костюченко Л.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Lyudmila N. Kostyuchenko**

Study concept and design – **Asfold I. Parfenov**

Text development – **Lyudmila N. Kostyuchenko**

Collection and processing of material – **Dmitry S. Kulakov, Oleg V. Knyazev**

Literature review – **Daniil A. Degterev**

Translation into English – **Alla E. Lychkova**

Material analysis – **Oleg V. Knyazev**

Statistical processing – **Alla E. Lychkova**

Editing – **Lyudmila N. Kostyuchenko**

Approval of the final version of the article – **Lyudmila N. Kostyuchenko**

Информация об авторах:

Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н. профессор, заведующий отделом патологии кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>; a.parfenov@mknc.ru

Князев Олег Владимирович, д.м.н., заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; o.knyazev@mknc.ru

Костюченко Людмила Николаевна, академик РАЕ, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией нутрициологии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-3084-7563>; l.kostyuchenko@mknc.ru

Кулаков Дмитрий Сергеевич, гастроэнтеролог отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; d.kulakov@mknc.ru

Дегтерев Даниил Александрович, к.м.н., заведующий отделением неврологии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-4550-1509>; d.degterev@mknc.ru

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., заведующая отделом по патентной и изобретательской работе, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>; a.lychkova@mknc.ru

Information about the authors:

Asfold I. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Intestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>; a.parfenov@mknc.ru

Oleg V. Knyazev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; o.knyazev@mknc.ru

Lyudmila N. Kostyuchenko, Acad. RAE, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Nutrition, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3084-7563>; l.kostyuchenko@mknc.ru

Dmitry S. Kulakov, Gastroenterologist, Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; d.kulakov@mknc.ru

Daniil A. Degterev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4550-1509>; d.degterev@mknc.ru

Alla E. Lychkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Patent and Inventive Work Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>; a.lychkova@mknc.ru