



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 13

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: Юлия Чередниченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Ирина Филиппова, 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 31 июля 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

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	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, 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 July 31, 2023.

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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.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	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Еровицников А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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, Kolacek, 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 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 Mkhitar 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. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

A.A. Vizev, 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*)

A.A. Erovinchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

Кардиология

Федина Л.В., Сычев И.Н., Растворова Т.Д.,
Мирзаев К.Б., Сычев Д.А.
Клинико-фармакологические подходы
к персонализации назначения пероральных
антикоагулянтов: клинические случаи 8

Леонова М.В.
Особенности и проблемы лечения артериальной
гипертензии у пожилых пациентов 16

Дерматология

Ковалева Ю.С., Ведлер А.А.
Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность –
взаимоотражающая связь 24

Острецова М.Н., Касихина Е.И., Жукова О.В.,
Аль-Хаватми А.А.-Х.М.
Эффективность комбинации наружной
и биологической терапии в лечении псориаза
ногтей: проспективное исследование 32

Неврология

Агеева С.Ф.
МРТ-признаки психических заболеваний 38

Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневышев Е.Н.,
Ачкасов Е.Е., Бутко Д.Ю., Ветрова Т.В., Давыдов А.Т.
Клиническое разнообразие и главные
направления медицинской реабилитации
дорспагий шейно-грудной локализации 43

Шишкова В.Н., Нелюбина А.С., Драницына Б.Г.,
Капустина Л.А., Устарбекова Д.Б.
Анализ когнитивных характеристик у пациентов
с артериальной гипертензией в среднем
и пожилом возрасте 57

Амелин А.В., Ваганова Ю.С., Корешкина М.И.,
Терещенко Н.М.
Эффективность назального спрея золмитриптана
у взрослых пациентов с мигренью 65

Пульмонология, отоларингология

Русских О.Е., Сысоев П.Г., Кудлай Д.А.
Новая коронавирусная инфекция как фактор
риска туберкулеза: клиническое наблюдение 72

Липидус Н.И.
Возможности комбинированных растительных
препаратов в лечении кашля 77

Нуралиева Г.С., Шмидт А.Е., Неклюдова Г.В.,
Гайнигидинова В.В., Царева Н.А., Чикина С.Ю.,
Мержоева З.М., Трущенко Н.В., Карчевская Н.А.,
Авдеев И.С., Ткаченко В.В., Крохин К.А., Авдеев С.Н.
Длительная кислородотерапия при хронической
обструктивной болезни легких: результаты
обсервационного когортного исследования 86

Гастроэнтерология

Минушкин О.Н.
Синдром раздраженного кишечника и СРК-подобный
синдром: современные представления,
диагностика, лечебные подходы 96

Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С.,
Ивашкин В.Т.
Роль заместительной терапии альбумином
в лечении печеночной энцефалопатии
у больных циррозом печени 102

Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А.,
Пахомова И.Г., Павлова Н.В.
Клиническая эффективность применения
акогамии у пациентов с функциональной
диспепсией: результаты многоцентрового
исследования 108

Эндокринология

Егшатын Л.В.
Ситаглиптин – первый ингибитор
дипептидилпептидазы-4 в фиксированной
комбинации с метформином 116

Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Пешева Е.Д.,
Зорина А.А., Фадеев В.В.
Место метформина в современных клинических
рекомендациях по лечению сахарного диабета
2-го типа 122

Друк И.В., Сафронова С.С.
Гликемический контроль и сердечно-сосудистые
осложнения сахарного диабета 130

Болотская Л.Л., Голубкина Ю.Ю., Фролова Т.М.
Результаты гликемического контроля при
физических нагрузках у детей с сахарным диабетом
1-го типа в условиях оздоровительного детского
лагеря «ФОКС КЭМП» 142

Ревматология

Чичасова Н.В., Лиля А.М.
Тофацитиниб в лечении ревматоидного
артрита – данные реальной практики
и рандомизированных клинических
исследований 147

Филатова Ю.С., Соловьев И.Н.
Некоторые аспекты противовоспалительной
терапии 157

Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В.,
Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.
Повышение качества жизни больных гонартрозом
при использовании в терапии протеза
синовальной жидкости отечественного
производства 166

Гинекология

Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Насырова Н.И.,
Молотилова Е.В., Мельников А.В.
Влияние нарушений микробиоты половых
путей на развитие полипов цервикального
канала и их коррекция 176

Мышенцев П.Н., Каторкин С.Е., Кузьмина А.И.
Современные возможности лечения
пациентов с ректовагинальными свищами:
обзор литературы 184

Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е.
Интраутеринные различия
репродуктивных потерь 191

Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.,
Гасимова Ш.Р., Борисова А.Г.
Особенности течения беременности
и состояния здоровья новорожденных
при задержке роста плода 200

Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б.,
Баринаева Э.К., Царегородцева М.В., Бесман И.В.,
Ибрагимова В.Ю.
Рецептистность эндометрия при бесплодии,
ассоциированном с аденомиозом 206

Фокина М.Ю., Маликова А.Е., Бахтияров К.Р.
Влияние новой коронавирусной инфекции
и вакцинации Спутником V / Спутником Лайт
на менструальную функцию 212

Офтальмология

Корнеева А.В., Страхова С.С., Лоскутов И.А.
Особенности клинического течения синдрома
сухого глаза и оценка эффективности
слезозаместительной терапии у пациентов
после катарактальной и кераторефракционной
хирургии на фоне тревожного расстройства
и депрессии 220

Расческов А.Ю., Лоскутов И.А., Корнеева А.В.,
Яфясова А.Ф., Страхова С.С.
Гипотензивная терапия после имплантации
клапанной дренажной системы: анализ
эффективности ингибиторов карбоангидразы
и аналогов простагландинов 229

Урология

Лобанов Ю.Ф., Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф.,
Строженко Л.А., Кальницкий А.С., Михеева Н.М.
Влияние минеральной воды на течение
экспериментального оксалатного
нефролитиаза 238

Коморбидный пациент

Симон А.Ю., Будневский А.В., Овсянников Е.С.,
Нехаенко Н.Е., Остроушко Н.И., Бражников Н.О.
Особенности течения стабильной стенокардии
напряжения на фоне железодефицитной
анемии в амбулаторно-поликлинической
практике 246

Шишкова В.Н.
Психосоциальное состояние пациентов
с хроническими неинфекционными
заболеваниями: важные аспекты терапии 256

Практика

Коденцова В.М., Рисник Д.В., Саркисян В.А.,
Фролова Ю.В.
Коэнзим Q: пищевые источники, адекватные
и клинически эффективные дозы 264

Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Буканова Н.Ю.,
Чернолев А.И., Кириченко И.М.
Парез гортани после операций на щитовидной
железе в условиях онкологической
клиники и методологические аспекты
его купирования 273

Винокурова Е.А., Киселева М.А., Исмаилова Д.Х.,
Курманова З.Ф.
Сравнительный анализ экстрагенитальной
патологии и индексов коморбидности
у больных раком тела матки 278

Рузинова В.М., Долгополова Ю.В., Петелин Д.С.,
Сорокина О.Ю., Волель Б.А.
Использование технологий биологической
обратной связи в клинической практике 288

Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А.
Перспективы использования бактериофагов
в лечении синуситов, вызванных
антибиоткорезистентными штаммами
бактерий 297

Варавин Н.А., Салухов В.В., Крюков Е.В.,
Колодяжная В.А.
Сравнительная оценка режимов
профилактической антикоагулянтной
терапии у раненых 305

Булгакова С.В., Косарева О.В., Долгих Ю.А.,
Шаронова Л.А., Тренева Е.В., Курмаев Д.П.
Особенности течения диффузного токсического
зоба у пациентов пожилого возраста 312

COVID-19

Минигалина К.М., Ганцева Х.Х., Садретдинова Л.Д.,
Голубятников В.Б., Ахиярова К.Э., Тюрин А.В.
Скелетно-мышечные проявления постковидного
синдрома: обзор литературы 318

Мартынова А.В., Павлова О.С., Юсупова Е.П.
Эпидемиологический анализ системных
микозов при COVID-19 326

Content

Cardiology

Fedina L.V., Sychev I.N., Rastvorova T.D., Mirzaev K.B., Sychev D.A.
Clinical and pharmacological approaches to personalization of the prescription of oral anticoagulants: clinical cases 8

Leonova M.V.
Features of the treatment of arterial hypertension in elderly patients 16

Dermatology

Kovaleva Yu.S., Vedler A.A.
Psoriasis and cardiovascular comorbidity – a mutually aggravating relationship 24

Ostretsova M.N., Kasikhina E.I., Zhukova O.V., Al-Hawatmi A.A.-H.M.
The efficiency of the combination of topical and biological therapy in the treatment of nails psoriasis: a prospective study 32

Neurology

Ageeva S.F.
MRI signs of mental disorders 38

Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N., Achkasov E.E., Butko D.Yu., Vetrova T.V., Davydov A.T.
Clinical diversity and main directions of medical rehabilitation of dorsopathies of cervical-thoracic localization 43

Shishkova V.N., Nelyubina A.S., Dranitsyna B.G., Kapustina L.A., Ustarbekova D.B.
Analysis of cognitive characteristics in patients with arterial hypertension in middle and old age 57

Amelin A.V., Vaganova I.S., Koreshkina M.I., Tereshchenko N.M.
Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adult patients with migraine 65

Pulmonology, otorhinolaryngology

Russkikh O.E., Sysoev P.G., Kudlay D.A.
New coronavirus infection as a risk-factor of tuberculosis: a clinical observation 72

Lapidus N.I.
Therapeutic potential of combination herbal medicines in the treatment of cough 77

Nuralieva G.S., Schmidt A.E., Neklyudova G.V., Gaynitdinova V.V., Tsareva N.A., Chikina S.Yu., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Karchevskaya N.A., Avdeev I.S., Tkachenko V.V., Krokhin K.A., Avdeev S.N.
Long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease 86

Gastroenterology

Minushkin O.N.
Irritable bowel syndrome and IBS-like syndrome: current concepts, diagnosis, treatment approaches 96

Turkina A.A., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T.
The role of albumin replacement therapy in the treatment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis 102

Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sablin O.A., Pakhomova I.G., Pavlova N.V.
Clinical efficacy of acotiamid in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study 108

Endocrinology

Egshatyan L.V.
Sitagliptin: the fixed combination of the first dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and metformin 116

Morgunova T.B., Glinkina I.V., Pesheva E.D., Zorina A.A., Fadeev V.V.
Place of metformin in modern clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus 122

Druk I.V., Safronova S.S.
Glycemic control and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus 130

Bolotskaya L.L., Golubkina Yu.Yu., Frolova T.M.
Results of glycaemic control on exertion in children with type 1 diabetes mellitus in FOX children's recreational camp settings 142

Rheumatology

Chichasova N.V., Lila A.M.
Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: real-life practice and randomized clinical trial data 147

Filatova Yu.S., Soloviev I.N.
Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis 157

Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Zavodovskii B.V.
Assessment of the quality of life of patients with gonarthrosis treated with a prosthesis of synovial fluid of domestic production 166

Gynecology

Savchenko T.N., Ozolinyaya L.A., Nasyrova N.N., Molotilova E.V., Melnikov A.V.
The effect of disorders of the microbiota of the genital tract on the development of cervical canal polyps and their correction 176

Myshentsev P.N., Katorkin S.E., Kuzmina A.I.
Modern opportunities for treatment of patients with rectovaginal fistulas: literature review 184

Mateykovich E.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E.
Intraterritorial differences in reproductive losses 191

Volochaeva M.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Gasymova S.R.
Features of the course of pregnancy and health of newborns with intrauterine growth restriction 200

Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Barinova A.K., Tsaregorodtseva M.V., Besman I.V., Ibragimova V.Yu.
Receptivity of the endometrium in infertility associated with adenomyosis 206

Fokina M.Yu., Malikova A.E., Bakhtiyarov K.R.
The impact of novel coronavirus infection and Sputnik V / Sputnik Light vaccination on menstrual function 212

Ophthalmology

Korneeva A.V., Strakhova S.S., Loskutov I.A.
Clinical features of dry eye syndrome and evaluation of the effectiveness of artificial

tear therapy in patients with anxiety and depression after cataract and keratorefractive surgery 220

Rascheskov A.Yu., Loskutov I.A., Korneeva A.V., Yafyasova A.F., Strakhova S.S.
Antihypertensive therapy following glaucoma valve implantation: analysis of the effectiveness of carbonic anhydrase inhibitors and prostaglandin analogues 229

Urology

Lobanov Yu.F., Zharikov A.Yu., Zverev Yu.F., Strozenko L.A., Kalnitsky A.S., Mischeva N.M.
The effect of mineral water on the course of experimental oxalate nephrolithiasis 238

Comorbid patient

Simion A.Yu., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Nekhaenko N.E., Ostroushko N.I., Brazhnikov N.O.
Features of the course of stable exertional angina against the background of iron deficiency anemia in outpatient practice 246

Shishkova V.N.
Psycho-emotional state of patients with chronic non-communicable diseases: important aspects of therapy 256

Practice

Kodentsova V.M., Risnik D.V., Sarkisyan V.A., Frolova Yu.V.
Coenzyme Q: food sources, adequate and clinically effective doses 264

Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Bukanova N.Yu., Chernov A.I., Kirichenko I.M.
Paresis of the larynx after operations on the thyroid gland in an oncological clinic and methodological aspects of its relief 273

Vinokurova E.A., Kiseleva M.A., Ismailova D.K., Kurmanova Z.F.
Comparative analysis of extragenital pathology and of comorbidity indices in patients with uterine cancer 278

Ruzina V.E., Dolgopola Yu.V., Petelin D.S., Sorokina O.Yu., Volel B.A.
The use of biofeedback techniques in clinical practice 288

Kryukov A.I., Gurov A.V., Cherkasov D.S., Teplykh E.A.
Prospects for the application of bacteriophages in the treatment of sinusitis caused by antibiotic-resistant bacterial strains 297

Varavin N.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Kolodyazhnaya V.A.
Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded 305

Bulgakova S.V., Kosareva O.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Treneva E.V., Kurmayev D.P.
Features of the course of diffuse toxic goiter in elderly patients 312

COVID-19

Minigalina K.M., Gantseva Kh.Kh., Sadretudinova L.D., Golubyatnikov V.B., Akhilarova K.E., Tyurin A.V.
Skeletal and muscular manifestations of post-COVID syndrome: literature review 318

Martynova A.V., Pavlova O.S., Yusupova E.P.
Epidemiological analysis of systemic mycoses in COVID-19 326

От редакции

В журнале «Медицинский совет» в №7, 2023 г. в статье «Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.В., Миронова А.Р. Возможность интраназальных препаратов в лечении больных медикаментозным ринитом» на стр. 155 в последнем абзаце вместо «121 пациент» следует читать: «115 пациентов»; на стр. 156 в первом абзаце вместо «0,09 ± 0,39» следует читать: «0,09 ± 0,039», вместо «0,12 ± 0,34» следует читать: «0,12 ± 0,034», вместо «0,5 ± 0,78» следует читать: «0,5 ± 0,078»; на стр. 157 в последнем абзаце вместо «3 недели» следует читать: «2 недели».

Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения пероральных антикоагулянтов: клинические случаи

Л.В. Федина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>, fedina201368@gmail.com

И.Н. Сычев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>, sychevigor@mail.ru

Т.Д. Растворова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4606-4507>, rastvorova.tatiana.d@gmail.com

К.Б. Мирзаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>, karin05doc@yandex.ru

Д.А. Сычев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dmitry.alex.sychev@gmail.com

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

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

Резюме

Антикоагулянты играют важную роль в снижении осложнений и смертности, связанных с тромбозом. В течение некоторого времени антагонисты витамина К (АВК) были основными препаратами, используемыми для длительной пероральной антикоагулянтной терапии, но в связи со значительными ограничениями АВК за последнее десятилетие фармакологические исследования привели к разработке новых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) прямого действия. ПОАК характеризуются быстрым началом действия с достижением пиковых уровней в течение 2–4 ч (период полураспада составляет около 12 ч, что намного короче, чем у АВК), более предсказуемым антикоагулянтным эффектом, отсутствием необходимости в подборе дозы, рутинного лабораторного контроля фармакодинамического эффекта, меньшей частотой клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами по сравнению с варфарином. Но антикоагулянты все так же могут вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов, что подтверждается в исследованиях. В настоящее время клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины, такие как фармакогенетические и фармакокинетические исследования, рассматриваются как перспективные подходы к повышению безопасности современной фармакотерапии, позволяющие прогнозировать и профилировать различные нежелательные лекарственные реакции. Кроме того, появляются исследования, показывающие значение генетических особенностей пациентов в отношении метаболизма ПОАК, а также описаны клинические ситуации, где различные полиморфизмы генов могли быть ответственны за изменение фармакокинетики ПОАК. В данной статье рассмотрены клинические случаи применения фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном и ривароксабаном.

Ключевые слова: фармакогенетика, терапевтический лекарственный мониторинг, апиксабан, ривароксабан, персонализированная медицина

Благодарности. Работа была поддержана грантом РФФИ №22-15-00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

Для цитирования: Федина Л.В., Сычев И.Н., Растворова Т.Д., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения пероральных антикоагулянтов: клинические случаи. *Медицинский совет.* 2023;17(13):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2023-162>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pharmacological approaches to personalization of the prescription of oral anticoagulants: clinical cases

Ludmila V. Fedina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6417-9535>, fedina201368@gmail.com

Igor N. Sychev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2970-3442>, sychevigor@mail.ru

Tatiana D. Rastvorova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4606-4507>, rastvorova.tatiana.d@gmail.com

Karin B. Mirzaev¹, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>, karin05doc@yandex.ru

Dmitriy A. Sychev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dmitry.alex.sychev@gmail.com

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

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

Abstract

Anticoagulants play an important role in reducing complications and mortality associated with thromboembolic disease. For some time, vitamin K antagonists (VKAs) have been the main drugs used for long-term oral anticoagulant therapy, but because of the significant limitations of VKAs over the past decade, pharmacological research has led to the development of new direct acting

oral anticoagulants (DOACs). Direct-acting oral anticoagulants have a rapid onset of action with peak levels within 2–4 hours and a half-life of about 12 hours, which is much shorter than that of vitamin K antagonists, a more predictable anticoagulant effect, no need for dose selection, routine laboratory monitoring of pharmacodynamic effects, and a lower frequency of clinically significant drug-drug interactions compared with warfarin. But anticoagulants can still cause serious adverse drug reactions (ADRs) in the form of hemorrhagic complications in hospitalized patients, as confirmed in studies. Currently, clinical-pharmacological technologies of personalized medicine such as pharmacogenetic and pharmacokinetic studies are considered as promising approaches to improve the safety of modern pharmacotherapy, allowing the prediction and prevention of various ADRs. In addition, there are emerging studies showing the importance of genetic features of patients in relation to the metabolism of oral anticoagulants, as well as described clinical situations where different gene polymorphisms, could be responsible for changes in the pharmacokinetics of DOACs. This article reviews clinical cases in which pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are used to optimize the clinical efficacy and maximum safety of anticoagulant therapy with apixaban and rivaroxaban.

Keywords: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring, apixaban, rivaroxaban, personalized medicine

Acknowledgments. The work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-15-00251 “Personalized use of direct oral anticoagulants based on the pharmacogenomic approach”.

For citation: Fedina L.V., Sychev I.N., Rastvorova T.D., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Clinical and pharmacological approaches to personalization of the prescription of oral anticoagulants: clinical cases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-162>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Антагонисты витамина К (АВК) десятилетиями использовались для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений [1]. За последние несколько лет появились прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), включая один прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат) и три ингибитора фактора Ха (апиксабан, эдоксабан и ривароксабан). В рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивающих прямые ПОАК с традиционными АВК, все прямые ПОАК продемонстрировали благоприятное соотношение пользы и риска в их профиле безопасности и эффективности, в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), а также в профилактике и лечении венозной тромбоэмболии [1].

Но антикоагулянты все же могут вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) в виде геморрагических осложнений у госпитализированных пациентов, что подтверждается в исследованиях [2]. Кровотечения, связанные с применением антикоагулянтов в структуре нежелательных реакций, являются самыми частыми причинами смерти и госпитализаций пациентов во всем мире. Помимо этого, антикоагулянты занимают 1-е место по причинам обращения за неотложной помощью в связи с НЛР и 2-е место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с НЛР [3]. На данный момент существует большое количество данных, свидетельствующих о том, что серьезные кровотечения и профилактика тромбоэмболических осложнений зависят от концентрации прямых ПОАК в плазме крови. Следует отметить, что, согласно клиническим рекомендациям, рутинный лабораторный контроль антикоагулянтного эффекта ПОАК или определение плазменных концентраций не рекомендован, поскольку до сегодняшнего дня не было определено никаких терапевтических диапазонов для антикоагулянтов [4]. Однако в одном

из исследований были получены результаты, свидетельствующие о повышении безопасности антикоагулянтной терапии при проведении мониторинга пиковой и остаточной равновесной концентрации дабигатрана [5].

В вариабельность фармакологического ответа на ПОАК вносят вклад различные клинико-демографические (возраст, нарушение функции почек, расовая и этническая принадлежность, пол, курение, межлекарственные взаимодействия, диета и др.) и генетические факторы (полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450 и транспортеры лекарственных средств и др.) [6]. Например, ривароксабан и апиксабан являются субстратами P-гликопротеина (P-gp) – трансмембранного белка-транспортера, который осуществляет эффлюкс антикоагулянтов из просвета желудочно-кишечного тракта, а также участвует в их печеночной и почечной элиминации и кодируется геном *ABCB1*, а также имеют CYP450-опосредованный метаболизм: ривароксабан в основном через CYP3A4/A5, а апиксабан метаболизируется через CYP3A4 и в меньшей степени через CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9 [7–10]. Поэтому знание фармакокинетических процессов позволило выделить гены-кандидаты для оценки взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов генов с риском НЛР на фоне антикоагулянтной терапии. С учетом этого носительство следующих полиморфных маркеров, вероятно, может повлиять на безопасность антикоагулянтной терапии ПОАК: *CYP3A4**22 (c.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5**3 (c.219-237A>G, rs776746), *ABCB1* (c.3435T>C, rs1045642; c.2692-2236C>T, rs4148738)¹.

В данной статье рассмотрены клинические случаи применения фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для оптимизации клинической эффективности и максимальной безопасности антикоагулянтной терапии ривароксабаном и апиксабаном.

¹ PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org/>.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

В отделение реанимации и интенсивной терапии (неврологическая реанимация), осуществляющее экстренную помощь пациентам с острыми сосудистыми заболеваниями головного мозга, поступила пациентка С., 61 год, с жалобами на головокружение, онемение в области губ и слабость в левых конечностях с предварительным диагнозом «инсульт не уточнен как кровоизлияние или инфаркт (острое нарушение мозгового кровообращения)». Год назад находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении с диагнозом «инфаркт головного мозга» (отмечался эпизод потери сознания, головокружение, по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга патологии не выявлено). Также из анамнеза известно, что длительное время страдает гипертонической болезнью III степени, 3-й стадии, риском сердечно-сосудистых осложнений IV степени и пароксизмальной формой ФП, пароксизмом неизвестной давности CHA2DS2-VASc (оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий) 4 балла.

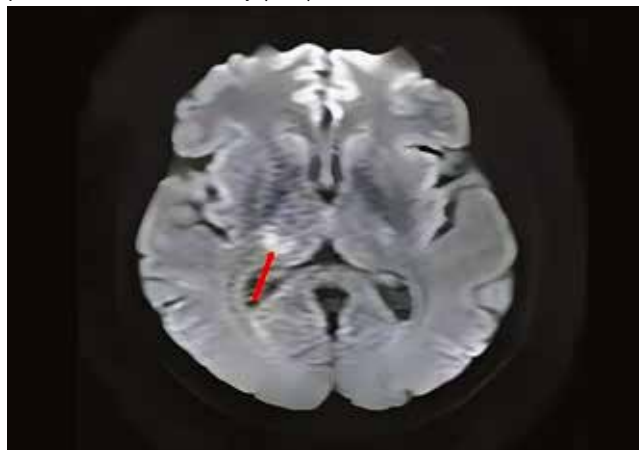
При осмотре общее состояние средней тяжести. Уровень сознания – ясное. Кожные покровы бледные, теплые, нормальной влажности. Подкожно-жировая клетчатка развита нормально. Отеки не выявлены, температура тела 36,5 °С. Дыхание ровное, ритмичное, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в мин. При аускультации дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм сердца правильный. Сердечные шумы не выслушиваются. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Артериальное давление (АД) 135/65 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 в мин. Живот симметричный, не вздут, мягкий, безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Мочеиспускание безболезненное. При оценке неврологического статуса шкала мобильности Ривермид: может повернуться со спины на бок без помощи (1 балл). Зрачки D = S, прямая и содружественная реакция на свет не нарушена. Поля зрения в норме. Движение глазных яблок в полном объеме. Диплопии нет. Нистагма нет. Лицо симметричное, язык по средней линии. Речь правильная. Глотание не нарушено. Сухожильные рефлексы D ≤ S, патологические знаки отрицательные. Предъявляет левосторонний гемипарез: в руке – 4 балла, в ноге – 2. Левосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы выполняет справа. Менингеальных знаков нет. Речевой ответ ориентирован. Двигательный ответ по просьбе. Реакция открывания глаз самостоятельная. Самостоятельное дыхание в норме.

Также известно, что пациентка в течение 5 лет принимает ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки без учета приема пищи, для улучшения засыпания – Валокардин 30 капель в течение 11 мес. и пропафенон.

При инструментальном исследовании на КТ грудной полости инфильтративных изменений не выявлено. На магнитно-резонансной томографии головного мозга картина ишемического инфаркта в бассейне правой задней мозговой артерии в острой стадии (рисунок).

● **Рисунок.** МРТ головного мозга пациентки С. при поступлении: инфаркт головного мозга в бассейне правой задней мозговой артерии

● **Figure.** Brain MRI of patient S. on admission showing right posterior cerebral artery (PCA) infarction



Церебральная микроангиопатия. На электрокардиографии ритм синусовый, правильный, ЧСС 75 в мин., PQ 0,20 сек, QRS 0,10 сек, QT 0,39 сек. При дуплексном сканировании вен нижних конечностей ультразвуковых признаков тромбозов не выявлено.

При лабораторном обследовании лейкоциты $3,52 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 143 г/л, тромбоциты $224 \times 10^9/л$, глюкоза 6,5, креатинин 80,58 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 24 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 30 МЕ/л. Скорость клубочков фильтрации (СКФ) по Кокрофту – Голту 78 мл/мин. Коагулограмма: фибриноген 2,94 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 30,7, международное нормализованное отношение (МНО) 1,19, протромбиновое время 15,4.

По результатам проведенного обследования был выставлен диагноз «инфаркт головного мозга в бассейне правой задней мозговой артерии, неуточненный патогенетический вариант». NIHSS (шкала инсульта Национального института здоровья) – 16 баллов, шкала Рэнкина – 2 балла, шкала Ривермид – 13 баллов.

У пациентки была заподозрена клиническая неэффективность антикоагулянтной терапии ривароксабаном, поэтому она была консультирована врачом – клиническим фармакологом для выбора наиболее рациональной фармакотерапии для профилактики тромбоэмболических осложнений. По рекомендации клинического фармаколога было проведено молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов CYP3A4*22 (с.522-191C>T, rs35599367), CYP3A5*3 (с.219-237A>G, rs776746), кодирующих ферменты, метаболизирующие ривароксабан, и ABCB1 (с.3435T>C, rs1045642; с.2692-2236C>T, rs4148738), кодирующего белок-переносчик P-гр. Исследование проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также определение концентрации ривароксана в крови с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Кроме того, была проведена оценка межлекарственных взаимодействий.

В конечном счете плазменная концентрация (C_{trough}) ривароксабана у пациентки составила 17,3 мкл/л, что недостаточно для предотвращения тромботических осложнений (диапазон C_{trough} 44 (12–173) мкл/л) [11]. Также пациентка оказалась носителем генотипа CC по полиморфизму rs1045642 (с.3435T>C) гена *ABCB1*. Известно, что плазменная концентрация ниже у носителей генотипа CC аллельного варианта rs1045642 гена *ABCB1*, чем у носителей TT-генотипа, а $AUC_{0-\infty}$ ниже у носителей CC-варианта rs1045642, чем у носителей TT-генотипа [12]. Объяснением низкой плазменной концентрации ривароксабана также могло быть то, что пациентка не следовала инструкции по применению препарата и принимала ривароксабан вне связи с приемом пищи². При приеме ривароксабана 20 мг натошак биодоступность составляет 66%. Во время еды отмечается увеличение биодоступности до 95–99%, что приводит к достижению целевых плазменных концентраций [13]. Также пациентка принимала на постоянной основе индуктор Р-гр/СYP3A4 (фенобарбитал), так как в 20 каплях (1 мл) Валокардина содержится 18,4 мг фенобарбитала³. Вероятно, исходом данного межлекарственного взаимодействия также могло служить снижение плазменной концентрации ривароксабана и, следовательно, уменьшение эффективности антикоагулянтной терапии⁴.

На 7-е сутки пациентка была выписана из стационара с клиническим улучшением состояния. В данном случае для повышения эффективности антикоагулянтной терапии в дальнейшем были даны рекомендации для перехода на другие ПОАК (апиксабан, дабигатран) с учетом того, что прием пищи не влияет на биодоступность этих препаратов, а также не выявлено, что носительство варианта CC по rs1045642 гена *ABCB1* (с.3435T>C) приводит к снижению плазменных концентраций данных антикоагулянтов, также рекомендовано отменить Валокардин, так как риск межлекарственного взаимодействия с апиксабаном и дабигатраном остается высоким [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

В отделение реанимации и интенсивной терапии поступила пациентка Е., 55 лет, с жалобами на выраженную одышку, кашель с желтой мокротой и отек правой нижней конечности. Из анамнеза известно, что в течение месяца нарастала одышка; с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи. При опросе пациентки стало известно, что перенесла ТЭЛА за 4 года до нынешней госпитализации, после выписки из стационара некоторое время принимала ривароксабан, также длительное время страдает гипертонической болезнью (постоянно гипотензивные препараты не принимает) и бронхиальной астмой (с нерегулярной ингаляционной терапией).

При осмотре общее состояние средней тяжести. Уровень сознания – ясное. Кожные покровы розовые, теплые, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. Отек правой нижней конечности. Температура тела 37,0 °С. Речевой ответ ориентирован. Менингеальные симптомы отрицательные. Глазные яблоки по средней линии. Зрачки округлой формы, средней величины. Анизокория не отмечается, OD = OS. Фотореакция нормальная. Дыхание – экспираторная одышка, ритмичное, ЧДД 26 в мин. Аускультация: дыхание жесткое, хрипы сухие, область сердца без особенностей, тоны сердца приглушены. АД 140/105 мм рт. ст., ЧСС 114 в мин. Язык розовый, влажный, без налета. Живот симметричный, не вздут, мягкий. Живот безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Мочеиспускание безболезненное.

При инструментальном исследовании на КТ грудной полости инфильтративных изменений не выявлено. На КТ-ангиопульмонографии данных о ТЭЛА не получено. На ЭКГ ритм синусовый, правильный, ЧСС 85 в мин., PQ 0,15 сек, QRS 0,08 сек, QT 0,38 сек. Вольтаж в норме. Вертикальное положение электрической оси сердца. При дуплексном сканировании вен нижних конечностей ультразвуковые признаки подколенной вены справа без флотации. Оценка функции внешнего дыхания: нарушение проходимости бронхов по обструктивному типу умеренно выражено. Жизненная емкость легких умеренно снижена.

При лабораторном обследовании лейкоциты $12,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 127 г/л, тромбоциты $298 \times 10^9/л$, глюкоза 5,5, креатинин 88,1 ммоль/л, АЛТ 20 МЕ/л, АСТ 26 МЕ/л. СКФ по Кокрофту – Голту 90,72 мл/мин, СРБ 54 мг/л. Коагулограмма: фибриноген 2,85 г/л, АЧТВ 34,2, МНО 1,42, протромбиновое время 18,4. При клиническом анализе мокроты лейкоциты покрывают все поле зрения.

По результатам проведенного обследования был выставлен диагноз «окклюзионный тромбоз подколенной вены справа, бронхиальная астма средней степени тяжести, обострение; гнойный трахеобронхит». Пациентка была переведена в отделение сердечно-сосудистой хирургии, где ей была назначена антикоагулянтная (апиксабан), гипотензивная (эналаприл), купирующая бронхообструктивный синдром (ипратерол) и антибактериальная терапия (кларитромицин).

На 5-е сутки пациентка пожаловалась лечащему врачу на сильное носовое кровотечение и появление синяков на теле. На консультацию был вызван врач – клинический фармаколог для возможной коррекции терапии, так как, вероятно, кровотечение было связано с проведением антикоагулянтной терапии. По рекомендации клинического фармаколога было проведено молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов *CYP3A4*22* (с.522-191C>T, rs35599367), *CYP3A5*3* (с.219-237A>G, rs776746), кодирующих ферменты, метаболизирующие апиксабан, и *ABCB1* (с.3435T>C, rs1045642; с.2692-2236C>T, rs4148738), кодирующего белок-переносчик Р-гр. Исследование проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также определение концентрации апиксабана в крови с помощью метода

² Государственный реестр лекарственных средств. Ривароксабан. Номер регистрации ЛП-№(001028)-(PF-RU), дата регистрации 18.07.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41235f14-5d13-4019-a9c1-cf2ab7b4d3c3.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Валокардин. Номер регистрации П N012893/01, дата регистрации 11.01.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6f720c72-88c8-4676-a2d5-463b93438c90.

⁴ Rivaroxaban. Available at: <https://www.drugs.com/mtm/rivaroxaban.html>.

высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Кроме того, была проведена коррекция антибактериальной терапии (отмена кларитромицина и назначение ампициллина + сульбактама, так как кларитромицин является сильным ингибитором CYP3A4 и P-гр. Совместный прием ингибиторов CYP3A4 и (или) P-гр может привести к повышению плазменной концентрации ПОАК (в том числе и аписабана) и, соответственно, увеличить риск кровотечений [14].

На 10-е сутки пациентка была выписана из стационара с клиническим улучшением состояния, носовые кровотечения не рецидивировали.

Согласно результатам фармакогенетического тестирования и данным измерения равновесной концентрации аписабана в плазме крови, плазменная концентрация (C_{trough}) аписабана у пациентки составила 274,91 мкг/л, что, вероятно, является достаточно высокой остаточной равновесной концентрацией и повышает риск развития кровотечений [15]. Также пациентка оказалась носителем аллеля G CYP3A5*3 A>G. На данный момент наиболее изучена роль нефункционального аллеля G гена CYP3A5*3 A>G [16]. У людей с генотипом AG по варианту CYP3A5*3 метаболизм аписабана может быть нарушен за счет носительства одного нефункционального аллеля G, и это может являться фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме аписабана [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Дабигатран, ривароксабан, аписабан и эдоксабан являются прямыми ПОАК, которые все чаще используются во всем мире [17]. Принимая во внимание их широкое применение для профилактики тромбозов в кардиологии, неврологии, ортопедии, а также их различную фармакокинетику и фармакогенетическую зависимость, крайне важно изучать новые возможности применения ПОАК и прогнозировать их дозирование при применении в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами [18], особенно с учетом того, что многочисленные фармакоэпидемиологические исследования показывают, что полипрагмазия является основным фактором риска развития НЛР у пациентов [19].

Данные клинические ситуации демонстрируют важность использования ТЛМ и фармакогенетического тестирования в сложных клинических ситуациях:

- рецидивирующий тромбоз;
- совместный прием лекарственных препаратов, влияющих на концентрацию ПОАК в плазме крови;
- почечная и печеночная недостаточность;
- экстремальная масса тела у пациентов, принимающие ПОАК.

В приведенных клинических ситуациях оба пациента принимали либо индукторы CYP3A4 и (или) P-гр, либо ингибиторы, что привело к межлекарственным взаимодействиям с ПОАК и, возможно, отразилось на эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Известно, что потенциальные лекарственные взаимодействия ПОАК у пациентов с ФП составляют 53%. Так,

совместный прием ингибиторов CYP3A4 и (или) P-гр (4% от всех ПОАК) может привести к повышению плазменной концентрации ПОАК и, соответственно, увеличению риска кровотечений. Напротив, совместный прием ПОАК и индукторов CYP3A4 и (или) P-гр (1% от всех ПОАК) потенциально приводит к снижению концентрации ПОАК в плазме крови и увеличивает риск инсульта или системной тромбоэмболии у пациентов с ФП [20]. В ретроспективном исследовании, в котором изучалась безопасность кларитромицина (сильного ингибитора CYP3A4 и P-гр) по сравнению с азитромицином (ингибитором P-гр) для пациентов, принимающих ПОАК, включая аписабан, обнаружено, что кларитромицин ассоциируется с более высокой частотой госпитализации в связи с большим кровотечением [21]. И наоборот, фармакокинетический анализ сообщает о значительном снижении (AUC_{∞}) при приеме рифампицина, который является комбинированным индуктором P-гр и сильным индуктором CYP3A4 [22].

Кроме того, мы описали генетические факторы риска, которые также необходимо учитывать при назначении антикоагулянтной терапии, так как они могут повлиять на эффективность и безопасность использования ПОАК. В настоящее время появляются работы, показывающие значение генетических особенностей пациентов в отношении метаболизма ПОАК [23]. Крупных исследований по этой проблеме на данный момент существенно не хватает [24].

В первом клиническом случае пациентка оказалась носителем генотипа CC аллельного варианта rs1045642 (с.3435T>C) гена ABCB1. На экспрессию белков-транспортеров ривароксабана могут влиять полиморфные варианты гена ABCB1, но информация об их клиническом значении на данный момент весьма противоречива. Систематический обзор и метаанализ Q. Xie et al. показали, что C_{max} ниже у носителей генотипа CC по полиморфизму rs1045642 гена ABCB1, чем у носителей ТТ-генотипа и у носителей генотипа GG варианта rs2032582 (с. 2677T>G/A) гена ABCB1, чем у носителей аллеля A/T, а $AUC_{0-\infty}$ ниже у носителей генотипа CC варианта rs1045642, чем у носителей ТТ-генотипа [12]. Согласно I. Gouin-Thibault et al., полиморфизмы гена ABCB1 нельзя рассматривать как значимую детерминанту индивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана, а комбинированное применение ингибитора P-гр/CYP3A4 кларитромицина с ривароксабаном может потребовать осторожности у пациентов с риском передозировки, поскольку это приводит к двукратному увеличению AUC у пациентов с вариантами генотипов по гену ABCB1 [25]. Отечественные ученые также не обнаружили существенных различий в пиковых равновесных концентрациях ривароксабана между мутантными и дикими гаплотипами гена ABCB1 [26].

Во втором клиническом случае пациентка оказалась носителем нефункционального аллеля G полиморфного варианта CYP3A5*3, что, вероятно, ведет к тому, что метаболизм аписабана может замедляться, что является фактором риска развития нежелательных реакций (в частности, кровотечений) при приеме аписабана [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время клинко-фармакологические технологии персонализированной медицины, такие как фармакогенетическое тестирование и ТЛМ, рассматриваются как перспективный подход к безопасности современной фармакотерапии, позволяющие прогнозировать и профилировать нежелательные побочные реакции и резистентность к фармакотерапии. Данные клинические наблюдения демонстрируют важность использования этих методов в реальной клинической практике для повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

Поступила / Received 28.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2023
Принята в печать / Accepted 17.04.2023

Список литературы / References

1. Franco Moreno A.I., Martín Díaz R.M., García Navarro M.J. Direct oral anticoagulants: An update. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):198–206. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.042>.
2. Rusin G., Konieczna M., Bijak P., Desteghe L., Heidbuchel H., Malinowski K.P., Undas A. Bleeding Tolerance Among Patients With Atrial Fibrillation on Oral Anticoagulation. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):500–508. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.004>.
3. Shehab N., Lovegrove M.C., Geller A.I., Rose K.O., Weidle N.J., Budnitz D.S. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013–2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>.
4. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0501-y>.
5. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ*. 2014;349:g4747. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4747>.
6. Скрипка А.И., Когай В.В., Листратов А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):111–120. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000045>.
7. Skripka A.I., Kogay V.V., Listratov A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(7):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.07.000045>.
8. Byon W., Garonzik S., Boyd R.A., Frost C.E. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(10):1265–1279. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z>.
9. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):1–22. <https://doi.org/10.2165/0003088-200948010-00001>.
10. Persson P.B. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of oral factor Xa inhibitors. *Clin Pharmacol*. 2015;77:77–78. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S80986>.
11. Gong I.Y., Kim R.B. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(Suppl. 7):S24–33. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>.
12. Mueck W., Stampfuss J., Kubitz D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(1):1–16. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>.
13. Xie Q., Xiang Q., Mu G., Ma L., Chen S., Zhou S. et al. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3558–3565. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181018153641>.
14. Stampfuss J., Kubitz D., Becka M., Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(7):549–561. <https://doi.org/10.5414/CP201812>.
15. Mar P.L., Gopinathannair R., Gengler B.E., Chung M.K., Perez A., Dukes J. et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(6):e007956. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007956>.
16. Wieland E., Shipkova M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Monitoring of Direct-Acting Oral Anticoagulants: Where Do We Stand? *Ther Drug Monit*. 2019;41(2):180–191. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000594>.
17. Ueshima S., Hira D., Fujii R., Kimura Y., Tomitsuka C., Yamane T. et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):329–336. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000294>.
18. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1611–1617. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x>.
19. Gelosa P., Castiglioni L., Tenconi M., Baldessin L., Racagni G., Corsini A., Bellosa S. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res*. 2018;135:60–79. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.016>.
20. Shnyder N.A., Petrova M.M., Shesternya P.A., Savinova A.V., Bochanova E.N., Zimnitskaya O.V. et al. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines*. 2021;9(5):451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050451>.
21. Holm J., Mannheimer B., Malmström R.E., Eliasson E., Lindh J.D. Bleeding and thromboembolism due to drug-drug interactions with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants—a Swedish, register-based cohort study in atrial fibrillation outpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(3):409–419. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03015-7>.
22. Hill K., Sucha E., Rhodes E., Carrier M., Garg A.X., Harel Z. et al. Risk of Hospitalization With Hemorrhage Among Older Adults Taking Clarithromycin vs Azithromycin and Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1052–1060. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1835>.
23. Vakkalagadda B., Frost C., Byon W., Boyd R.A., Wang J., Zhang D. et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(2):119–127. <https://doi.org/10.1007/s40256-015-0157-9>.
24. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflot T., Varin R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021;11(1):37. <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>.
25. Palmirotta R. Direct Oral Anticoagulants (DOAC): Are We Ready for a Pharmacogenetic Approach? *J Pers Med*. 2021;12(1):17. <https://doi.org/10.3390/jpm12010017>.
26. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., Siguret V., Salem J.E., Narjoz C. et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273–283. <https://doi.org/10.1111/jth.13577>.
27. Sychev D., Minnigulov R., Bochkov P., Ryzhikova K., Yudina I., Lychagin A., Morozova T. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):413–420. <https://doi.org/10.1007/s40292-019-00342-4>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Сычев, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев

Написание текста – Л.В. Федина, Т.Д. Растворова

Обзор литературы – Л.В. Федина, Т.Д. Растворова

Перевод на английский язык – Л.В. Федина

Редактирование – И.Н. Сычев, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Сычев, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor N. Sychev, Dmitriy A. Sychev, Karin B. Mirzaev

Text development – Ludmila V. Fedina, Tatiana D. Rastvorova

Literature review – **Ludmila V. Fedina, Tatiana D. Rastvorova**

Translation into English – **Ludmila V. Fedina**

Editing – **Igor N. Sychev, Dmitriy A. Sychev, Karin B. Mirzaev**

Approval of the final version of the article – **Igor N. Sychev, Dmitriy A. Sychev, Karin B. Mirzaev**

Информация об авторах:

Федина Людмила Владимировна, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач – клинический фармаколог отделения клинической фармакологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; fedina201368@gmail.com

Сычев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением клинической фармакологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; sychevigor@mail.ru

Растворова Татьяна Дмитриевна, ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; rastvorova.tatiana.d@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавинович, д.м.н., проректор по научной работе и инновациям, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Information about the authors:

Ludmila V. Fedina, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Clinical Pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; fedina201368@gmail.com

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

Tatiana D. Rastvorova, Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; rastvorova.tatiana.d@gmail.com

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; karin05doc@yandex.ru

Dmitriy A. Sychev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Особенности и проблемы лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов

М.В. Леонова, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) представляет проблему в пожилом возрасте как важный сердечно-сосудистый фактор риска. У пожилых пациентов часто выявляется форма изолированной систолической АГ (ИСАГ) с высоким уровнем систолического (САД) и низким уровнем диастолического артериального давления (ДАД), что влияет на безопасность лечения. Необходимость антигипертензивной терапии у таких пациентов получила убедительные доказательства в эффективности снижения смертности и сердечно-сосудистых осложнений. Цель научного обзора – повысить осведомленность о проблеме лечения АГ у пожилых пациентов, в частности, при низком ДАД. Представлены результаты исследований и метаанализов по оценке эффективности и безопасности стандартного и интенсивного снижения САД и влияния антигипертензивной терапии на ДАД, особенно при исходно низком ДАД (<70 мм рт. ст.). В исследованиях определены основные группы антигипертензивных препаратов, обеспечивающих эффективное и безопасное снижение АД у пожилых пациентов, обладающих кардиопротективным действием и не влияющих негативно на сопутствующие заболевания. К ним относятся: тиазидоподобные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, при дополнительных показаниях и сопутствующих состояниях – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В метаанализах показаны преимущества интенсивного снижения САД < 120 мм рт. ст. перед стандартным целевым уровнем САД < 140 мм рт. ст. у пожилых пациентов в виде снижения риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Так, интенсивное снижение САД благоприятно для предотвращения 1 случая MACE (NNT = 38) и 1 случая смертности (NNT = 85); а показатель вреда в виде артериальной гипотонии был значительно высоким (NNH = 778). По влиянию на уровень ДАД у пожилых пациентов выявлена обратная зависимость с неблагоприятными коронарными событиями (J-образная кривая), подтвержденная в ряде исследований (INVEST, ARIC, SPRINT). При исходно низком ДАД отмечено существенное увеличение частоты и относительного риска исходов. Принять решение по антигипертензивной терапии в таких ситуациях непросто. Доказательная база исследований свидетельствует о пользе снижения САД для предупреждения сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов, но с осторожностью и индивидуальным подходом.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, пожилой возраст, антигипертензивная терапия, сердечно-сосудистые события, смертность

Для цитирования: Леонова М.В. Особенности и проблемы лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов. *Медицинский совет*. 2023;17(13):16–23. <https://doi.org/10.21518/ms2022-056>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of the treatment of arterial hypertension in elderly patients.

Marina V. Leonova, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the most common problems in the elderly and one of the most important cardiovascular risk factors. AH in the elderly has features with a high incidence of ISAH and is characterized by a high level of SBP and a low level of DBP, which creates certain problems for the safety of treatment. The need for antihypertensive therapy in elderly patients has received convincing evidence of the effectiveness of reducing mortality and cardiovascular complications. The purpose of this scientific review was to raise awareness of the problem of treating hypertension in elderly patients, including those with low DBP. The results of studies and meta-analyses evaluating the efficacy and safety of standard and intensive SBP reduction in elderly patients, as well as the results of the effect of antihypertensive therapy on DBP levels, especially at baseline low DBP (<70 mmHg), are presented. The studies identified the main groups of antihypertensive drugs that provide an effective and safe reduction in blood pressure in elderly patients, have a cardioprotective effect and do not adversely affect comorbidities. These include: diuretics of the thiazide-like group, calcium channel blockers, as well as additional indications and concomitant conditions – ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Several meta-analyses have shown the benefit of intensively lowering SBP < 120 mmHg before the standard target level SBP < 140 mmHg. in elderly patients as a lower risk of fatal and non-fatal cardiovascular events and overall mortality. Thus, the impact of intensive SBP reduction was beneficial in preventing 1 case of MACE (NNT = 38) and in preventing 1 case of total mortality (NNT = 85); while the rate of harm in the form of arterial hypotension was significantly high (NNH = 778). With regard to the effect on the level of DBP in elderly patients with hypertension or ISAH, an inverse relationship between DBP and adverse coronary events was revealed and a J-curve was described, confirmed

in a number of studies (INVEST, ARIC, SPRINT). Moreover, with an initially low DBP (<70 mmHg), a significant increase in the frequency of outcomes and the relative risk of outcomes was noted. It is not easy to decide on antihypertensive therapy in such situations. The evidence base of studies suggests the benefit of lowering SBP for the prevention of cardiovascular events in elderly patients, but with caution and individual approach. It is important to take into account individual patient characteristics such as cognition, autonomy, and frailty/frailty when setting target BP.

Keywords: isolated systolic arterial hypertension, old age, antihypertensive therapy, cardiovascular events, mortality

For citation: Leonova M.V. Features of the treatment of arterial hypertension in elderly patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-056>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Самые сложные случаи в медицине – это ситуации с четкими показаниями и относительными противопоказаниями одновременно. Они возникают при лечении артериальной гипертензии (АГ) у пожилых пациентов, которая является одной из наиболее распространенных проблем в пожилом возрасте и относится к наиболее важным сердечно-сосудистым факторам риска. Пациенты в возрасте 65 лет и старше обычно имеют изолированную систолическую артериальную гипертензию (ИСАГ), распространенность которой достигает около 65% [1].

Проблема высокого систолического артериального давления (САД) стала актуальной с 1990-х гг., когда была выделена в отдельную нозологию. Было установлено, что повышение САД в возрастной категории старше 60 лет прямо и непрерывно связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями, что обуславливает необходимость активного лечения с помощью антигипертензивных препаратов. Так, в метаанализе 8 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) 1990-х гг. по результатам наблюдения 15 693 пациентов с ИСАГ в течение 3,8 года риск смертности и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов был более связан с уровнем САД, чем диастолического артериального давления (ДАД), а повышение исходного САД на 10 мм рт. ст. сопровождалось повышением риска смертности на 27% (относительный риск (ОР) 1,27, $p = 0,0001$) и риска инсульта – на 22% (ОР 1,22, $p = 0,03$) [2]. При этом активная антигипертензивная терапия снижала риск общей смертности на 13% ($p = 0,02$), сердечно-сосудистой смертности – на 18% ($p = 0,01$), сердечно-сосудистых осложнений – на 26% ($p < 0,0001$), инсульта – на 30% ($p < 0,0001$) и коронарных событий – на 23% ($p = 0,001$).

Преобладающей причиной формирования ИСАГ является связанное со старением сосудов повышение жесткости (ригидности) крупных артерий и аорты в отличие от эссенциальной АГ, при которой патологическое ремоделирование сосудов затрагивает преимущественно мелкие артерии и артериолы [3, 4]. Гемодинамические особенности ИСАГ проявляются увеличением скорости пульсовой волны в аорте и ударного объема, тогда как при эссенциальной АГ отмечается преимущественное повышение периферического сосудистого сопротивления. Трансляционные исследования показали, что возрастное повышение жесткости артерий обусловлено атероскле-

розом, накоплением кальция, коллагена и деградацией эластина в стенке артерий. Повышение САД приводит к активации ферментов и цитокинов провоспалительного действия, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции. Например, матриксные металлопротеиназы ингибируют вазодилатацию путем деградации эндотелиальной NO-синтазы и приводят к вазоконстрикции через вазоконстрикторные пептиды, а также вызывают дальнейшее прогрессирование атеросклероза и увеличение толщины интима-медиа сосудистой стенки [5]. Жесткость артерий неуклонно сопровождается повышением САД и снижением ДАД, создавая повышенное пульсовое давление, а более быстрая скорость пульсовой волны запускает более быструю отраженную волну, которая негативно влияет на функционирование левого желудочка.

В этом заключены особенности АГ у пожилых пациентов с преобладанием роста САД при снижении уровня ДАД.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Ключевые РКИ представили убедительные доказательства эффективности лечения ИСАГ у пожилых людей, которая определялась как САД > 160 мм рт. ст. (табл. 1) [6–9]. Первичной конечной точкой во всех 4 плацебо-контролируемых исследованиях была частота фатальных и нефатальных инсультов, которая снижалась в группе активного лечения на 30–42%.

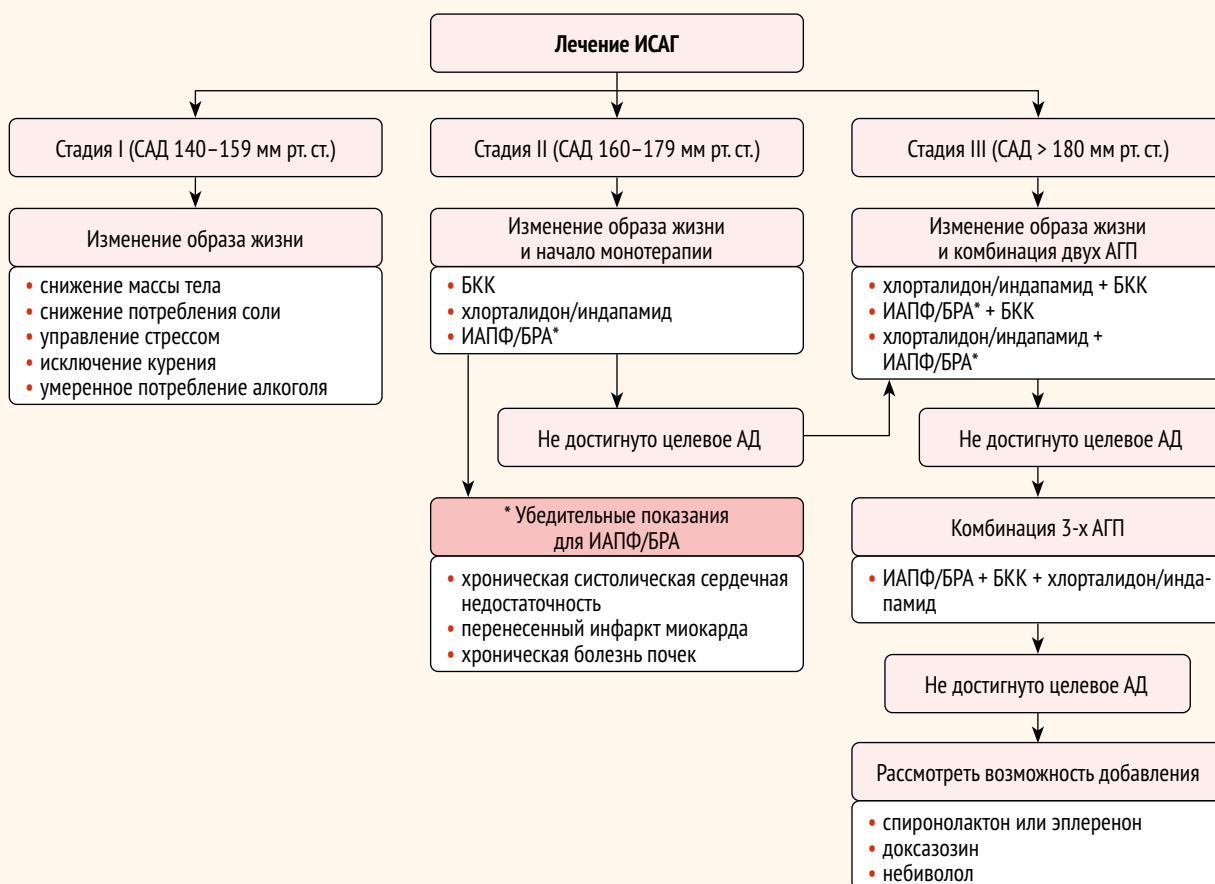
Также в РКИ были определены основные группы антигипертензивных препаратов, обеспечивающих эффективное и безопасное снижение АД у пожилых пациентов, обладающих кардиопротективным действием и не влияющих негативно на сопутствующие заболевания. Диуретики тиазидоподобной группы (хлорталидон, индапамид) получили самую большую доказательную базу из проспективных РКИ. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) подходят для лечения АГ в пожилой возрастной группе, особенно при ИСАГ, что также получило подтверждение в РКИ [7, 10]. Преимуществами БКК являются протективные эффекты на сердечно-сосудистую систему, особенно от инсульта, замедление прогрессирования сосудистой деменции, отсутствие неблагоприятных метаболических эффектов. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были протестированы у пожилых пациентов с АГ высокого риска, особенно для вторичной профилактики после перенесенного инсульта.

- **Таблица 1.** Результаты ключевых рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией / изолированной систолической артериальной гипертензией
- **Table 1.** Results of the key randomized clinical studies evaluating the efficacy of antihypertensive therapy in elderly patients with arterial hypertension / isolated systolic arterial hypertension

Название РКИ, год	Число пациентов, средний возраст	Исходное АД, мм рт. ст.	Лечение, длительность	Основные результаты
SHER, 1991 [6]	N = 4736, 72 года	170/77	Хлорталидон ± ателолол, резерпин, 4,5 года	Снижение ОР инсульта на 36%, ИБС – на 25%, сердечно-сосудистых событий – на 32%
Sys-Eur, 1997 [7]	N = 4695, 70 лет	174/86	Нитрендипин ± эналаприл, ГХТ, 2 года	Снижение ОР инсульта на 42%, коронарных исходов – на 26%, сердечно-сосудистых событий на – 31%
Syst-China, 1998 [8]	N = 2394, 66 лет	171/86	Нитрендипин ± каптоприл, ГХТ, 3 года	Снижение ОР инсульта на 38%, сердечно-сосудистых событий – на 37%, общей смертности – на 39%
HUYET, 2008 [9]	N = 3845, 84 года	173/91	Индапамид SR ± периндоприл, 2,1 года	Снижение ОР инсульта на 30%, снижение сердечно-сосудистой смертности – на 23%, общей снижение – на 21%

Примечание. ОР – относительный риск; ГХТ – гидрохлоротиазид; SR – sustained release (замедленное высвобождение); РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальное давление.

- **Рисунок 1.** Подходы и алгоритм лечения изолированной систолической артериальной гипертензии у пожилых пациентов [13]
- **Figure 1.** Approaches and algorithm for the treatment of isolated systolic arterial hypertension in elderly patients [13]



ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; АГП – антигипертензивные препараты; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В исследовании HUYET у пациентов в возрасте 80 лет и старше на фоне терапии индапамидом и периндоприлом было показано снижение риска сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности [9]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (лосартан, валсартан) также получили доказательства эффективности в лечении ИСАГ у пожилых пациентов, и в субисследовании LIFE в группе

пожилых пациентов лечение лосартаном предотвращало риск инсульта на 40% и сердечно-сосудистой смертности – на 46% [11, 12].

Таким образом, исходя из совокупных данных РКИ, тиазидоподобные диуретики и БКК рекомендуются как предпочтительные препараты первой линии для лечения ИСАГ у пожилых пациентов (рис. 1) [13].

ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ СНИЖЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Проблема высокого САД требует особого внимания, поскольку оно непрерывно связано со смертностью, в том числе в возрасте старше 60 лет. Основной вопрос последнего десятилетия: до какого уровня следует снижать САД, чтобы обеспечить наилучшую сердечно-сосудистую защиту у пожилых людей? Многие годы международные рекомендации по АГ основывались на мнении экспертов в достижении уровня САД < 150 мм рт. ст. в этой популяции.

Толчком для переоценки целевого уровня САД послужило крупное РКИ SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) с участием 9361 пациента старше 50 лет с АГ и повышенным сердечно-сосудистым риском, показавшее значимые преимущества интенсивного снижения САД < 120 мм рт. ст. перед его стандартным целевым уровнем < 140 мм рт. ст., в том числе у категории старшей возрастной группы пациентов (n = 2636 старше 75 лет) в виде достоверно более низкого риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 34% и общей смертности на 33% [14]. После исследования SPRINT поиск доказательств по оптимальному снижению САД получил продолжение в нескольких метаанализах с количественной оценкой влияния достижения различных уровней САД < 150 мм рт. ст. на риск неблагоприятных исходов у пациентов старше 60 лет, получающих антигипертензивную терапию.

В систематическом обзоре и метаанализе J. Weiss et al. обобщены результаты 15 РКИ, в которых изучали целевые значения АД, а также эффективность более или менее интенсивной антигипертензивной терапии у пациентов старше 60 лет с ИСАГ [15]. Было показано, что достижение целевого АД ниже 150/90 мм рт. ст. снижает смертность (ОР 0,93), коронарные исходы (ОР 0,91) и инсульт (ОР 0,77), но более низкий уровень АД ≤ 140/85 не сопровождался достоверным усилением эффекта влияния на исходы, хотя у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском преимущества имели место. В двух РКИ проводилась оценка вторичной профилактики инсульта у пожилых пациентов и было выявлено, что интенсивное снижение САД до 130–140 мм рт. ст. значительно снижало риск повторного инсульта на 34% (ОР 0,76).

В другом систематическом обзоре и метаанализе A.A.I. Moraes et al. были объединены результаты 11 РКИ (n > 33 600 участников со средним возрастом 72 года) и проведена стратификация исследований в соответствии с диапазоном достигнутых уровней САД по влиянию на исходы и нежелательные эффекты у пожилых пациентов с АГ [16]. В проведенном сравнении с достижением уровня САД ≥ 140 мм рт. ст. более низкие его уровни в диапазоне 130–140 мм рт. ст. не приводили к большему снижению риска неблагоприятных исходов, тогда как в *post hoc* или субанализах РКИ отмечалось снижение сердечно-сосудистой смертности на 28% (ОР 0,72, доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,88)

и общей смертности – на 14% (ОР 0,86, ДИ 0,75–0,99). При этом только в одном РКИ – ADVANCE сообщалось о повышенном риске ортостатической гипотензии, связанной с достижением уровня САД 130–140 мм рт. ст. по сравнению с ≥ 140 мм рт. ст., но не было повышения риска переломов, почечной недостаточности или других серьезных нежелательных явлений у пожилых пациентов. При уровне САД < 130 мм рт. ст. данные о профилактике сердечно-сосудистой и общей смертности были противоречивыми и сообщалось о повышенном риске развития острой почечной недостаточности.

Еще в одном метаанализе Y. Takami et al. (6 РКИ, n = 8577) для пациентов в возрасте старше 70 лет не было получено доказательств в пользу более интенсивного снижения САД до 130–140 мм рт. ст. для предотвращения комбинированных сердечно-сосудистых исходов (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность), и ОР составил 0,84 (ДИ 0,67–1,05, p = 0,13), тогда как риск смертности на фоне интенсивного снижения САД достоверно снижался на 24% для общей смертности (ОР 0,76, p = 0,005) и на 39% – для сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,61, p < 0,0001) [17]. Кроме того, в подгруппе коморбидных и хрупких пожилых пациентов выявлена тенденция к благоприятному влиянию интенсивной терапии на комбинированные сердечно-сосудистые исходы (ОР 0,81, p = 0,06). В анализе нежелательных эффектов не получено повышения риска серьезных нежелательных явлений (ОР 1,01, ДИ 0,93–1,09).

В следующем метаанализе T. Chen et al. (6 РКИ, n = 27 414) у пожилых пациентов с АГ (средний возраст 66–76 лет) оценивали влияние стандартного и более интенсивного снижения уровня САД (<140 и <120 мм рт. ст. соответственно) на риск развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (MACE – инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность) [18]. В объединенном анализе более интенсивное снижение САД по сравнению со стандартным эффектом способствовало достоверному уменьшению риска MACE на 31% (ОР 0,79, p < 0,001). При детальном анализе подгрупп с разным целевым уровнем снижения САД (диапазон <150, <140, <130 и <120 мм рт. ст.) были выявлены дополнительные преимущества в снижении риска MACE для САД < 130 мм рт. ст. (ОР 0,69, p < 0,001) и < 120 мм рт. ст. (ОР 0,82, p = 0,005) в сравнении с более высокими целевыми уровнями.

Близкие результаты получены в более крупном метаанализе B. Baffour-Awuah et al., включавшем 16 РКИ с участием 65 890 пожилых пациентов с АГ (средний возраст 69,4 года) и периодом наблюдения от 1,8 до 4,9 года [19]. Интенсивное лечение АГ значительно снижало относительный риск MACE на 26% (ОР 0,74, ДИ 0,64–0,86, p = 0,000), в том числе риск инсульта на 28%, инфаркта миокарда – на 13%, сердечной недостаточности – на 47%, сердечно-сосудистой смертности – на 24%. В проведенном субанализе разных целевых показателей интенсивной терапии САД (диапазон <150, <140, <130 и <120 мм рт. ст.) была отмечена

тенденция к большему снижению относительного риска MACE при более низком целевом уровне САД (ОР 0,71; 0,76; 0,47; 0,63 соответственно).

Кроме того, в последних двух метаанализах был проведен расчет ряда дополнительных показателей:

- 1) number needed to treat (NNT) – число пациентов, необходимое для лечения для получения положительного результата;
- 2) number needed to harm (NNH) – число пролеченных пациентов, необходимое для причинения вреда;
- 3) time to benefit (TTB) – период времени для получения максимальной пользы от снижения САД, что имеет особое значение для пожилых пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни.

Так, воздействие интенсивного снижения САД у пожилых пациентов было благоприятным (NNT = 38) для предотвращения 1 случая MACE на каждые 38 пролеченных пациентов и для предотвращения 1 случая общей смертности (NNT = 85) [19]. Показатель NNT предполагает значимый реальный эффект и указывает на то, что интенсивное лечение с более низкими целевыми значениями САД у пожилых пациентов является эффективным и безопасным. Напротив, NNH составило 778 пациентов для нежелательного явления в виде артериальной гипотонии, что является высоким значением и показывает развитие 1 случая гипотонии при лечении 778 пациентов, получавших интенсивное лечение АГ. Это означало бы, что на каждый 21 (778/38) MACE можно было бы ожидать только 1 случай гипотензивного состояния [19]. Расчетные показатели TTB составили 9,1 мес. для предотвращения 1 MACE на 500 пациентов с интенсивным лечением САД, 19,1 и 34,4 мес., чтобы избежать 1 MACE на 200 и 100 пациентов соответственно, что предполагает для большинства пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 лет получение пользы, перевешивающей вред [18].

Представленные данные метаанализов последних лет подтверждают преимущество интенсивного снижения САД ≤ 130 –140 мм рт. ст. у пожилых пациентов с АГ. Вместе с тем в зарубежных руководствах по АГ рекомендуется проведение клинической оценки риска и пользы для принятия решений в отношении интенсивности снижения САД для данной категории пациентов (табл. 2) [20, 21].

● **Таблица 2.** Зарубежные руководства по лечению артериальной гипертонии у пожилых пациентов

● **Table 2.** Foreign guidelines for the treatment of arterial hypertension in elderly patients

Руководство	Возрастная группа, лет	Целевой уровень САД, мм рт. ст.	Целевой уровень ДАД, мм рт. ст.
ESC/ESH, 2018 [20]	<65	120–129	<80
	≥ 65	130–139	
ACC/AHA, 2017 [21]	≥ 65	≤ 130	≤ 80

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ESC – European Society of Cardiology; ESH – European Society of Hypertension; ACC – American College of Cardiology; AHA – American Heart Association.

ВЛИЯНИЕ НА ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ

У пожилых пациентов, особенно при наличии ИСАГ, нередко наблюдается низкий уровень ДАД (<70 мм рт. ст.). Так, по данным популяционного эпидемиологического исследования в США за период 1999–2006 гг. ($n = 19\,808$) среди пациентов с АГ старше 50 лет частота встречаемости ИСАГ составила 58,6% (среднее АД 154,3/73,8 мм рт. ст.), при этом почти у 1/3 пациентов отмечался уровень ДАД менее 70 мм рт. ст. [22].

Низкое ДАД у пожилых пациентов является главным препятствием для проведения антигипертензивной терапии, так как снижение уровня ДАД ниже порогового значения (ДАД < 70 мм рт. ст., как установлено в рекомендациях ESC/ESH 2018 г.) связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [20]. В многочисленных исследованиях наблюдалась обратная зависимость между ДАД и неблагоприятными коронарными событиями (т. е. чем ниже уровень ДАД, тем выше риск ишемической болезни сердца (ИБС) и неблагоприятных исходов) и была описана J-образная кривая между ДАД и коронарными событиями у пациентов с ИБС [23].

Важные данные по этому вопросу были получены в недавнем исследовании PRESCAP 2010 с участием 12 961 пожилого пациента с АГ (средний возраст 66,2 года), получавшего лечение в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в Испании [24]. Так, распространенность артериальной гипотензии (САД < 110 или ДАД < 70 мм рт. ст.) отмечалась у 13,1% пациентов (или 1/7 когорты), причем в 95% случаев гипотензия была связана с низким уровнем ДАД. Распространенность артериальной гипотензии была выше у пожилых пациентов (25,7%) и лиц с ИБС (22,6%). Таким образом, у каждого 4–5-го пациента пожилого возраста или пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается артериальная гипотензия, что требует тщательного выявления таких случаев для корректировки лечения, чтобы избежать негативных последствий.

Важность контроля над уровнем ДАД в связи с его снижением при ИСАГ отмечена еще в 2000-е гг. Потенциальный вред от дальнейшего снижения ДАД ниже нижнего предела ауторегуляции на фоне антигипертензивной терапии лежит в основе противоречивой J-образной кривой, что может привести к ишемии миокарда, особенно у пациентов с ИБС [25, 26]. Проблема возникает из-за того, что влияние на уровень САД и ДАД неразрывно связано при проведении антигипертензивной терапии, и очень трудно снизить САД с целью улучшения прогноза без одновременного снижения ДАД.

Не решен вопрос, насколько низким должно быть ДАД для ухудшения прогноза относительно патофизиологии коронарного кровообращения. Коронарное кровоснабжение миокарда специфично: большая часть коронарного кровотока левого желудочка происходит в диастолу, и, следовательно, перфузия зависит от уровня ДАД; чрезмерное снижение ДАД может значительно ухудшить пер-

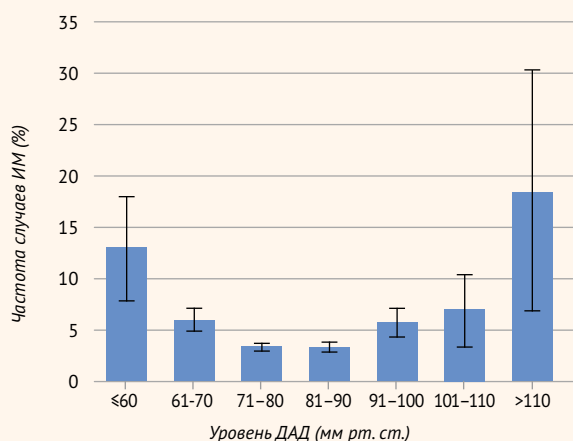
фузию, и низкое перфузионное давление может прекращать приток крови к кардиомиоцитам. Кроме того, на фоне АГ наблюдается гипертрофическое ремоделирование стенки коронарных артерий, способствует сужению коронарных артериол, что также способствует уменьшению кровотока в миокарде и ишемии [27]. Помимо АГ, важной причиной снижения перфузии миокарда является ИБС. Стеноз коронарных артерий до 70% площади поперечного сечения компенсируется ауторегуляцией для поддержки адекватной перфузии кардиомиоцитов. Однако у пациентов с ИБС ауторегуляция может быть нарушена: падение ДАД может снизить перфузионное давление дистальнее стеноза ниже критического уровня, при котором эффективна ауторегуляция, тем самым нарушая перфузию миокарда и усиливая его ишемию [23]. Также длительная АГ и гипертрофия левого желудочка сужают диапазон ауторегуляции коронарных артерий.

В связи с этим быстрое снижение ДАД на фоне антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ИБС или гипертрофией левого желудочка может провоцировать многочисленные осложнения, связанные с ишемией миокарда, включая острый инфаркт миокарда [23]. Это патофизиологическое обоснование получило подтверждение в исследованиях. Так, в крупном РКИ INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) с участием 22 576 пациентов с АГ и ИБС интенсивное снижение ДАД < 70 мм рт. ст. на фоне антигипертензивного лечения приводило к росту частоты случаев инфаркта миокарда (рис. 2) [28].

Дополнительным подтверждением стали результаты анализа 11 565 пациентов с АГ в когортном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) при изучении

● **Рисунок 2.** Частота случаев инфаркта миокарда на фоне антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в зависимости от целевого уровня диастолического артериального давления в рандомизированном клиническом исследовании INVEST [28]

● **Figure 2.** Incidence of myocardial infarction in elderly patients with arterial hypertension and coronary heart disease being treated with antihypertensive drugs according to the target diastolic blood pressure in the INVEST randomized clinical trial [28]



ИМ – инфаркт миокарда; ДАД – диастолическое артериальное давление.

связи между ДАД и прогрессирующим поражением миокарда (используя высокочувствительный сердечный тропонин-Т), частотой ИБС и смертностью в течение 21 года наблюдения [29]. Было установлено, что по сравнению со снижением ДАД до 80–89 мм рт. ст. для ДАД 60–69 мм рт. ст. и <60 мм рт. ст. распространенность высокого показателя тропонина-Т ≥ 14 нг/л повышалась в 1,5 (ОР 1,5, ДИ 1,0–2,3) и 2,2 раза соответственно (ОР 2,2, ДИ 1,2–4,1). Кроме того, при достижении ДАД < 60 мм рт. ст. (по сравнению с 80–89 мм рт. ст.) отмечалось увеличение риска возникновения ИБС (ОР 1,5, ДИ 1,2–1,9) и смертности (ОР 1,3, ДИ 1,1–1,6). Полученные данные подтверждают, что связь J-образной кривой между ДАД и неблагоприятным исходом тесно связана с ишемией миокарда.

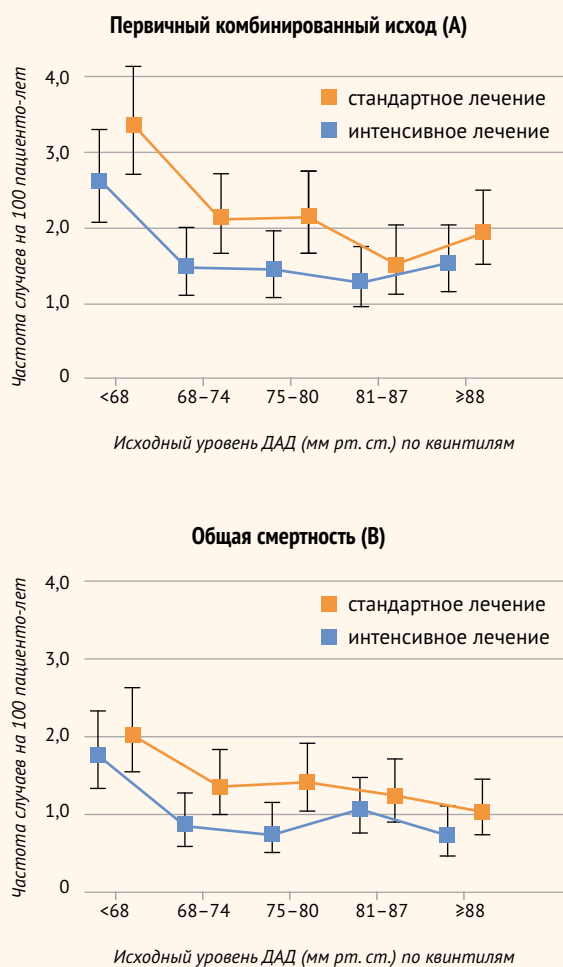
Результаты крупного РКИ SPRINT предоставили большое поле для проведения различных *post hoc* анализов по изучению эффективности и безопасности влияния на уровень ДАД у пожилых пациентов с АГ. Было отмечено возрастное снижение исходного (базального) уровня ДАД, а также усиление влияния на ДАД на фоне антигипертензивной терапии с увеличением возраста пациентов. Так, в данном исследовании исходный уровень ДАД составил 84, 75 и 70 мм рт. ст. в возрастных группах младше 65 лет, 65–79 лет, 80 лет и старше соответственно, а достигнутый уровень – 75, 68, 62 мм рт. ст., что, безусловно, сопровождалось увеличением частоты исходов [30].

В специальном *post hoc* анализе результатов исследования SPRINT проводилась детальная оценка между влиянием на уровень ДАД и частоту исходов [31]. Для анализа использовали деление исходного (базального) значения ДАД по квинтилям: 1-й квинтиль – ДАД < 68 мм рт. ст.; 2-й квинтиль – ДАД 68–74 мм рт. ст.; 3-й квинтиль – ДАД 75–80 мм рт. ст.; 4-й квинтиль – ДАД 81–87 мм рт. ст.; 5-й квинтиль – ДАД ≥ 88 мм рт. ст. Так, при исходном среднем значении ДАД $78,1 \pm 11,9$ мм рт. ст. на фоне лечения была выявлена не просто J-образная кривая для исходов, а даже U-образная связь с риском развития первичного комбинированного исхода (рис. 3): по мере снижения ДАД от 5-го ко 2-му квинтилю наблюдалось снижение частоты исходов, тогда как при наиболее низком значении ДАД (1-й квинтиль со средним уровнем ДАД 61 мм рт. ст.) отмечено существенное увеличение частоты исходов и ОР первичного комбинированного исхода на 27% (ОР 1,27, ДИ 1,05–1,54, $p = 0,01$).

Еще в одном дополнительном *post hoc* анализе результатов исследования SPRINT было проведено изучение роли диастолической гипотонии, определяемой как ДАД ≤ 55 мм рт. ст., на исходы в группе пациентов с АГ старше 65 лет ($n = 8046$) [32]. Выявлена частота эпизодов диастолической гипотонии: у 31,8% пациентов при интенсивном лечении и 12,5% пациентов при стандартном лечении. Частота случаев первичного комбинированного исхода составила 4,48 на 100 человеко-лет у пациентов с диастолической гипотонией, тогда как у пациентов без диастолической гипотонии – 2,16 на 100 человеко-лет. При многофакторном анализе у пациентов с диастолической гипотонией оказался повышен риск первичного

● **Рисунок 3.** Показатели частоты случаев первичного комбинированного исхода (А) и общей смертности (В) при стандартном и интенсивном лечении пожилых пациентов с артериальной гипертензией по квинтилям исходного диастолического артериального давления (по результатам исследования SPRINT) [31]

● **Figure 3.** Primary combined outcome (A) and all-cause mortality (B) rates during standard and intensive treatment of elderly patients with arterial hypertension by baseline diastolic blood pressure quantiles (based on the SPRINT study findings) [31]



ДАД – диастолическое артериальное давление.

комбинированного исхода (ОР 1,67, ДИ 1,24–2,26), причем как при интенсивном лечении (ОР 1,53, ДИ 1,04–2,26), так и при стандартной терапии (ОР 2,23, ДИ 1,40–3,54), хотя различия имели лишь тенденцию ($p = 0,09$). Несмотря на выявленную более высокую частоту серьезных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с исходно низким ДАД, снижение САД в результате лечения оказывается полезным для всего спектра исходного ДАД, даже среди тех, кто находился в самом низком квинтиле ДАД. Низкий уровень ДАД, по крайней мере в рамках исследованных диапазонов в SPRINT, не должен быть препятствием для лечения АГ у пожилых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данного научного обзора было повысить осведомленность о проблеме лечения АГ у пожилых пациентов, в том числе при низком ДАД (<70 мм рт. ст. в соответствии с последними рекомендациями ESC/ESH 2018 г.). У таких пациентов адекватное снижение САД ограничено из-за параллельного чрезмерного снижения ДАД. С одной стороны, у клиницистов всегда есть опасения по поводу пожилых пациентов, которые являются типичными представителями ИСАГ с низким ДАД; это беспокойство связано с высоким бременем сопутствующих заболеваний, количеством назначенных лекарств, риском падений или слабостью у пожилых людей и т. д. Действительно, антигипертензивная терапия является важным и поддающимся изменению фактором риска падений. С другой стороны, преимущества лечения АГ и ИСАГ у пожилых пациентов очевидны, и было бы неэтично не использовать современные достижения фармакологии. Вместе с тем низкий уровень ДАД связан с худшим прогнозом: существует J-образная кривая зависимости между ДАД и сердечно-сосудистым прогнозом, которая может быть частично объяснена возрастом. Этот факт предупреждает о необходимости внимательного отношения к снижению ДАД у пожилых пациентов с АГ. Для предотвращения гипоперфузии тканей в руководствах по АГ рекомендуется, чтобы во время лечения ДАД было ≥ 70 мм рт. ст. [20]. Соответственно, в рекомендациях ESC/ESH 2018 г. по ведению АГ рекомендуют дифференцированное ведение пациентов в возрасте младше 65, 65–79 и 80 лет и старше, в отличие от подходов руководства АНА (США). В рекомендациях ESC/ESH указано, что некоторые пациенты с ИСАГ до начала лечения могут иметь ДАД < 80 мм рт. ст. Тем не менее такие пациенты имеют высокий сердечно-сосудистый риск, поэтому их низкое ДАД не должно препятствовать лечению для достижения целевых показателей АД (САД 130–139 мм рт. ст.), но только в том случае, если лечение хорошо переносится.

У пожилых пациентов с АГ или ИСАГ существуют объективные ограничения к достижению целевого значения АД. Например, пациента с сильно повышенным САД и низким ДАД (например, 65 мм рт. ст.) трудно лечить, если строго следовать руководствам. В этой ситуации САД является явным показанием к антигипертензивной терапии, но относительным противопоказанием является ДАД < 70 мм рт. ст. Принять решение об антигипертензивной терапии в таких ситуациях непросто, и РКИ не дали однозначного ответа на этот вопрос. Доказательная база исследований о пользе снижения САД для предупреждения сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов дает очень сильный импульс к более интенсивному лечению, но с осторожностью, потому что в РКИ не обязательно включали самых слабых/хрупких пациентов. Поэтому врачи должны учитывать важные индивидуальные характеристики конкретного пациента, такие как когнитивные способности, автономия и слабость/хрупкость при определении целевого АД.

Поступила / Received 12.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2023
Принята в печать / Accepted 14.03.2023

Список литературы / References

- Kannel W.B. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging*. 2003;20(4):277–286. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320040-00004>.
- Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G., Thijs L., Den Hond E., Boissel J.P. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355(9207):865–872. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07330-4).
- McEniery C.M., Yasmin, Wallace S., Maki-Petaja K., McDonnell B., Sharman J.E. et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*. 2005;46(1):221–226. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0>.
- Tsai T.Y., Cheng H.M., Chuang S.Y., Chia Y.C., Soenarta A.A., Minh H.V. et al. Isolated systolic hypertension in Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(3):467–474. <https://doi.org/10.1111/jch.14111>.
- Ma Y., Yabluchanskiy A., Lindsey M.L., Chilton R.J. Is isolated systolic hypertension worse than combined systolic/diastolic hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):808–809. <https://doi.org/10.1111/jch.12011>.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255–3264. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460240051027>.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhäger W.H. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–764. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05381-6).
- Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 1):1823–1829. <https://doi.org/10.1097/00004872-199816120-00016>.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrescu D. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>.
- Malacco E., Mancia G., Rappelli A., Menotti A., Zuccaro M.S., Coppini A. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press*. 2003;12(3):160–167. <https://doi.org/10.1080/08037050310009545>.
- Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B., Julius S., Aurup P., Edelman J. et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002;288(12):1491–1498. <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1491>.
- Ogihara T., Saruta T., Rakugi H., Matsuoka H., Shimamoto K., Shimada K. et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56(2):196–202. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146035>.
- Bavishi C., Goel S., Messerli F.H. Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *Am J Med*. 2016;129(12):1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.032>.
- Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., Berlowitz D.R., Campbell R.C., Chertow G.M. et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–2682. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>.
- Weiss J., Freeman M., Low A., Fu R., Kerfoot A., Paynter R. et al. Benefits and Harms of Intensive Blood Pressure Treatment in Adults Aged 60 Years or Older: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):419–429. <https://doi.org/10.7326/M16-1754>.
- Moraes A.A.I., Baena C.P., Muka T., Bano A., Buitrago-Lopez A., Zazula A. et al. Achieved systolic blood pressure in older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0672-4>.
- Takami Y., Yamamoto K., Arima H., Sakima A. Target blood pressure level for the treatment of elderly hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res*. 2019;42(5):660–668. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0227-5>.
- Chen T., Shao F., Chen K., Wang Y., Wu Z., Wang Y. et al. Time to Clinical Benefit of Intensive Blood Pressure Lowering in Patients 60 Years and Older With Hypertension: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(6):660–667. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1657>.
- Baffour-Awuah B., Dieberg G., Pearson M.J., Smart N.A. Blood pressure control in older adults with hypertension: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;6:100040. <https://doi.org/10.1016/j.ijch.2020.100040>.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.
- Franklin S.S., Chow V.H., Mori A.D., Wong N.D. The significance of low DBP in US adults with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2011;29(6):1101–1108. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328346a599>.
- Messerli F.H., Panjath G.S. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1827–1834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.073>.
- División-Garrote J.A., Prieto-Díaz M.Á., Alonso-Moreno F.J., Velilla-Zancada S.M., Escobar-Cervantes C., Llisterri-Caro J.L. et al. Prevalence of hypotension in hypertensive treated patients within the Primary Care setting. The PRESCAP 2010 study. *Semergen*. 2020;46(2):107–114. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.07.003>.
- Smulyan H., Safar M.E. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med*. 2000;132(3):233–237. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-3-200002010-00010>.
- Cruickshank J.M. Antihypertensive treatment and the J-curve. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000;14(4):373–379. <https://doi.org/10.1023/A:1007856014581>.
- Koracevic G., Stojanovic M., Kostic T., Lovic D., Tomasevic M., Jankovic-Tomasevic R. Unsolved Problem: (Isolated) Systolic Hypertension with Diastolic Blood Pressure below the Safety Margin. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):301–309. <https://doi.org/10.1159/000508462>.
- Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., Hewkin A.C., Kupfer S., Champion A. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884–893. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005>.
- McEvoy J.W., Chen Y., Rawlings A., Hoogveen R.C., Ballantyne C.M., Blumenthal R.S. et al. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1713–1722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.754>.
- Byrne C., Pareek M., Vaduganathan M., Biering-Sørensen T., Qamar A., Pandey A. et al. Intensive blood pressure lowering in different age categories: insights from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(6):356–363. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz050>.
- Beddhu S., Chertow G.M., Cheung A.K., Cushman W.C., Rahman M., Greene T. et al. Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on Effects of Intensive Compared With Standard Blood Pressure Control. *Circulation*. 2018;137(2):134–143. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030848>.
- Lee T.C., Cavalcanti R.B., McDonald E.G., Pilote L., Brophy J.M. Diastolic Hypotension May Attenuate Benefits from Intensive Systolic Targets: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Med*. 2018;131(10):1228–1233.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.05.022>.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Московского регионального отделения, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAEN, Clinical Pharmacologist, Member of the Moscow Regional Branch, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; anti23@mail.ru

Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность – взаимоотноотягивающая связь

Ю.С. Ковалева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

А.А. Ведлер, <https://orcid.org/0000-0003-4093-9170>, vedler013@mail.ru

Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Резюме

Введение. Системный псориазный процесс поражает не только кожу, но и другие системы органов, в т. ч. сердечно-сосудистую. Иммунопатологическое воспаление, возникающее в коже и суставных тканях, является центральным связующим звеном в патологии сердечно-сосудистой системы при псориазе.

Цель. Выявить заболевания сердечно-сосудистой системы и факторы их развития у больных псориазом и оценить их выраженность в зависимости от степени тяжести дерматоза.

Материалы и методы. В исследование было включено 406 больных псориазом в возрасте от 18 до 74 лет, которые были разделены на три подгруппы в зависимости от степени тяжести течения. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы была проведена с помощью методов: анкетно-опросного, клинического, физического, лабораторного и статистического. Группу сравнения составили 200 человек.

Результаты. У 53,9% больных псориаз протекал на фоне сердечно-сосудистой коморбидности. Более 90% пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза более трех факторов риска заболеваний ССС. Больные более подвержены развитию артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ожирения, абдоминальному ожирению, стрессу и курению. Сердечно-сосудистый риск тем выше, чем тяжелее протекает псориаз.

Выводы. Наличие немодифицируемых и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является отягивающим для течения псориаза, а значит, и выше риск развития нежелательных смертельных событий. Больные псориазом нуждаются в дополнительных профилактических мероприятиях, направленных на предупреждение развития кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, инсулинорезистентность

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Ведлер А.А. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность – взаимоотноотягивающая связь. *Медицинский совет.* 2023;17(13):24–31. <https://doi.org/10.21518/ms2023-102>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis and cardiovascular comorbidity – a mutually aggravating relationship

Julia S. Kovaleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Anna A. Vedler, <https://orcid.org/0000-0003-4093-9170>, vedler013@mail.ru

Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Krai, 656038, Russia

Abstract

Introduction. The systemic psoriatic process affects not only the skin, but also other organ systems, including the cardiovascular system. Immunopathological inflammation that occurs in the skin and articular tissues is a central link in the pathology of the cardiovascular system in psoriasis.

Objective. Identify diseases of the cardiovascular system and factors of their development in patients with psoriasis and to assess their severity depending on the severity of dermatosis.

Materials and methods. The study included 406 patients with psoriasis aged 18 to 74 years, who were divided into three subgroups depending on the severity of the course. Assessment of the state of the cardiovascular system was carried out using the following methods: questionnaire, clinical, physical, laboratory and statistical. The comparison group consisted of 200 people.

Results. In 53.9% of patients, psoriasis occurred against the background of cardiovascular comorbidity. More than 90% of patients with moderate to severe psoriasis have more than three risk factors for CCC diseases. Patients are more susceptible to the development of hypertension, hypercholesterolemia, obesity, abdominal obesity, stress and smoking. The higher the cardiovascular risk, the more severe psoriasis is.

Conclusions. The presence of unmodified and modifiable risk factors for the development of cardiovascular diseases is aggravating for the course of psoriasis, which means that the risk of undesirable fatal events is higher. Patients with psoriasis need additional preventive measures aimed at preventing the development of cardiovascular pathology.

Keywords: psoriasis, comorbidity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, insulin resistance

For citation: Kovaleva Yu.S., Vedler A.A. Psoriasis and cardiovascular comorbidity – a mutually aggravating relationship. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-102>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний кожи, популяционная частота которого составляет, по данным различных исследований, от 1,5 до 5% [1–3]. В 2021 г. распространенность псориаза среди всего населения Российской Федерации оказалась на уровне 243,7 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 59,3 на 100 тыс. населения [4].

Изучение коморбидности и ее влияния на течение псориаза является актуальной проблемой в настоящее время. Авторы отечественной и зарубежной литературы отмечают псориаз как независимый фактор риска развития или ухудшения течения коморбидной патологии [5–7]. Известно, что системный псориазический процесс поражает не только кожу, но и другие системы органов [5–13]. Отмечается, что наибольший риск при псориазе представляет патология сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет [9, 10, 14].

Взаимосвязь псориаза и ряда коморбидных заболеваний представлена наличием общих звеньев патогенеза, т. н. псориазический марш: системное воспаление у больных псориазом вначале способствует развитию инсулинорезистентности, затем сахарного диабета, что в дальнейшем приводит к эндотелиальной дисфункции, затем к развитию атеросклероза и его осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта [15, 16].

При изучении причин летальности при псориазе было установлено, что лидирующими являются тяжелые последствия сердечно-сосудистой патологии [17]. При этом доля болезней системы кровообращения в общей структуре смертности в Российской Федерации составляет более 56%. По данным ВОЗ, каждый год от ССЗ умирает 17,5 млн человек, а, по прогнозам экспертов, к 2030 г. уровень смертности от данной группы заболеваний составит 23,3 млн человек [18].

Выявлено, что центральным связующим звеном в патологии сердечно-сосудистой системы при псориазе является иммунопатологическое воспаление, возникающее в коже и суставных тканях [19, 20]. В условиях хронического системного воспаления возрастает дисфункция эндотелия, что повышает риск развития тромбоза. В итоге одним из механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при псориазе является наличие патологической неоваскуляризации, нарушение реологических параметров и дисбаланс цитокиновых связей. Установлено, что дисфункция эндотелия и метаболический синдром являются следствием хронического иммунопатологического процесса и одновременно ключевыми механизмами кардиоваскулярных расстройств. Эндотелиальная дисфункция при псориазе

лежит в основе патогенеза поражения других органов и систем. Учитывая высокий риск летальности вследствие кардиоваскулярной патологии, изучению дисфункции эндотелия и ангиогенезу в сердечно-сосудистой системе при псориазе уделяется особенно пристальное внимание. Между тем ремоделирование сосудов при псориазе рассматривается как отдельное звено этиопатогенеза с позиции генетической природы заболевания [21, 22].

Европейские исследователи, основываясь на ретроспективных данных, говорят о псориазе как о независимом факторе риска инфаркта миокарда (ИМ), причем наибольший риск ИМ имеют молодые пациенты с тяжелыми проявлениями псориаза, и отмечают увеличение на 50% риска смерти от ССЗ у молодых лиц, страдающих псориазом. Средняя продолжительность жизни у таких больных меньше, чем у здоровых лиц: у мужчин на 3,5 года и 4,4 года у женщин [23, 24].

Согласно рекомендациям Европейских сообществ по управлению дислипидемиями к факторам, повышающим величину сердечно-сосудистого риска, относят псориаз [24]. В национальных рекомендациях «Кардиоваскулярная профилактика – 2017» говорится о доказанной роли аутоиммунных заболеваний, повышающих сердечно-сосудистый риск, и в то же время тяжелые формы псориаза увеличивают сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE приблизительно в такой же степени, как и ревматоидный артрит [25].

Одной из причин развития летальных событий является то, что большая часть больных псориазом не получает адекватную медикаментозную терапию в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Отчасти это связано с тем, что некоторые β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), антагонисты кальция, антиаритмические и гиполипидемические средства могут провоцировать обострение и ухудшение течения псориаза в связи с особенностями механизма действия препаратов. Обе группы β-блокаторов приводят к чрезмерному высвобождению ферментов из лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, что способствует гиперпролиферации и появлению псориазоформных изменений [26].

Таким образом, проблема течения псориаза на фоне кардиоваскулярной патологии требует дополнительного изучения для определения эффективной тактики ведения больных с целью снижения летальности от нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования – выявление заболеваний сердечно-сосудистой системы и факторов их развития у больных псориазом и оценка их выраженности в зависимости от степени тяжести дерматоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 406 больных псориазом, находящихся на лечении в стационарном отделении КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» и амбулаторном приеме на кафедре дерматовенерологии, косметологии и иммунологии Алтайского государственного медицинского университета с 2015 по 2021 г. Клиническая форма заболевания определялась в соответствии с отечественной классификацией клинических форм псориаза.

Критериями включения в основную группу исследования являлись наличие клинических проявлений различных форм псориаза у лиц мужского и женского пола в возрасте от 18 лет, которые дали добровольное письменное информированное согласие об участии в исследовании. Критериями исключения в основную группу исследования являлись отсутствие псориаза, возраст младше 18 лет и отказ от участия в исследовании.

Критериями включения в группу сравнения являлись лица мужского и женского пола в возрасте от 18 лет, не страдающие дерматозами, проходящие профилактические диспансерные визиты в Центре здоровья города Барнаула, которые дали добровольное письменное информированное согласие об участии в исследовании. Критериями исключения в группу сравнения являлись возраст младше 18 лет и отказ от участия в исследовании.

Основную группу составили 406 больных псориазом в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст $44,32 \pm 15,00$ лет), из них 228 (56,2%) мужчин и 178 (43,8%) женщин. Все пациенты были разделены на три подгруппы (I, II, III) в зависимости от степени тяжести и распространенности дерматоза. Оценивая степень тяжести псориаза с помощью индекса Psoriasis Area and Severity Index (PASI), было отмечено, что тяжелая степень (PASI > 20 баллов) имела у 100 (24,6%) больных, данные пациенты вошли в III подгруппу, средне-тяжелая степень (PASI = 10–20 баллов) имела у 220 (54,2%) пациентов, они были включены во II подгруппу; легкая степень тяжести (PASI < 10 баллов) диагностирована у 86 (21,2%) человек, вошедших в I подгруппу.

Группу сравнения составили 200 человек, не страдающих псориазом, где 87 (43,5%) женщин и 113 (56,5%) мужчин в возрасте от 21 до 65 лет (средний возраст $42,5 \pm 14,1$ лет). Исследуемые группы репрезентативны по полу и возрасту.

Для оценки наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы и немодифицируемых и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистой системы, определения сердечно-сосудистого риска было проведено обследование больных псориазом и в группе сравнения, которое включало сбор жалоб и анамнеза жизни, оценку психоэмоционального фактора, физикальный осмотр, измерение артериального давления, антропометрии (рост (см) и вес (кг), расчет индекса массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение окружности талии (см)), оценку липидограммы. Сердечно-сосудистый риск оценивали исходя из анамнеза исследуемого, результатов

липидограммы, физического осмотра, наличия ассоциированных состояний и шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Для установления характера взаимосвязи патологии сердечно-сосудистой системы и псориаза исследование проводилось у больных с разными формами и степенями тяжести дерматоза [27].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы Microsoft Excel (разработчик Microsoft Inc.), а также компьютерной программы Statistica 12.0. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения и равенства дисперсий для проверки гипотезы о равенстве средних использовали t -критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования на основании критериев, представленных в федеральных клинических рекомендациях «Дерматовенерология» за 2017, 2022 гг., было обследовано 406 пациентов с различными формами псориаза. У всех больных, включенных в исследование, псориазический процесс на коже имел прогрессирующую стадию заболевания.

У пациентов, участвующих в исследовании, наблюдались различные клинические формы псориазического процесса. Вульгарный бляшечный псориаз отмечался у 357 (97,9 $\pm$ 0,7%) больных, экссудативный псориаз – у 15 (3,69 $\pm$ 0,94%), инверсный псориаз – у 2 (0,49 $\pm$ 0,35%), ладонно-подошвенная форма псориаза – у 10 (2,5 $\pm$ 0,8%), псориазическая эритродермия – у 22 (5,4 $\pm$ 1,1%), псориазический артрит – у 34 (8,4 $\pm$ 1,4%) и псориаз ногтей – у 186 (45,8 $\pm$ 2,5%). При этом сочетание нескольких форм отмечалось у 190 (46,7 $\pm$ 2,48%) пациентов.

Частота рецидивов среди всех 406 обследованных отличалась: у 48 (11,8 $\pm$ 1,6%) больных отмечались редкие обострения псориаза, умеренно рецидивирующее течение дерматоза наблюдалось у 57 (14,0 $\pm$ 1,7%) пациентов, часто рецидивирующее – у 148 (36,5 $\pm$ 2,4%), непрерывно рецидивирующее – у 153 (37,7 $\pm$ 2,4%) больных.

В ходе опроса пациентов был проанализирован анамнез заболевания, где наблюдалось наличие провоцирующего фактора манифестации или обострения псориаза. В большинстве случаев провоцирующим являлся психоэмоциональный фактор – у 240 (59,1 $\pm$ 2,4%) больных, перенесенные острые или хронические инфекционные заболевания лор-органов у 29 (7,1 $\pm$ 1,3%) пациентов, травмы и нарушение целостности кожи у 12 (3,0 $\pm$ 0,8%), ультрафиолетовое излучение у 1 (0,2 $\pm$ 0,2%) и триггерный фактор не был выявлен у 124 (30,5 $\pm$ 2,3%) больных.

В ходе исследования при сборе жалоб и анамнестических данных, изучая первичную медицинскую доку-

ментацию, у пациентов с псориазом и в группе сравнения отмечалось наличие сопутствующих заболеваний. Так, заболевания сердечно-сосудистой системы регистрировались у 219 из 406 (53,9 ± 2,5%) больных псориазом и у 62 из 200 (31,0 ± 3,4%) исследуемых в группе сравнения. Для большинства больных с псориазом характерно не обращаться к специалистам с целью диагностики, профилактики и лечения вне кожных заболеваний.

В ходе клинического осмотра у больных псориазом с наличием ожирения, сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы наблюдалось часто рецидивирующее течение дерматоза с распространенным патологическим процессом на гладкой коже и волосистой части головы в виде сливающихся псориазических бляшек с ярко выраженной эритемой и инфильтрацией с обильным наложением серебристо-белых чешуек.

Было проанализировано наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы с целью выявления возможных особенностей у больных псориазом, отличных от исследуемых в группе сравнения (табл. 1).

Стабильная стенокардия регистрировалась у больных псориазом и в группе сравнения. При этом у пациентов с тяжелым течением псориаза данное заболевание отмечалось достоверно чаще, чем в группе сравнения, в 3,2 раза, и чаще, чем у пациентов с легким течением дерматоза, в 4,1 раза, а также чаще, чем у больных со средней степенью тяжести, в 2,6 раза. Артериальная гипертензия встречалась у 216 больных псориазом и 62 исследуемых в группе сравнения. АГ отмечалась во II подгруппе достоверно чаще, чем в группе сравнения, в 1,8 раза, и чаще, чем в I подгруппе, в 1,7 раза. АГ также отмечалась в III подгруппе чаще, чем в группе сравнения, в 2,1 раза, и чаще, чем в I подгруппе, в 2,0 раза. Сочетание АГ и ИБС регистрировалось во всех исследуемых группах, при этом в III подгруппе наблюдалось чаще, чем в группе сравнения, в 4,0 раза, и чаще, чем в I подгруппе, в 13,0 раза, а также чаще, чем во II подгруппе, в 2,4 раза.

Было отмечено, что всего 98 (45,4 ± 3,4%) пациентов с псориазом из 216, страдающих АГ, постоянно принимали гипотензивные препараты, кроме того, лишь 11 (18,6 ± 5,1%) пациентов из 59, имеющих в анамнезе ИБС и атеросклероз, принимали препараты из группы статинов (розувастатин, аторвастатин). В то же время стоит отметить, что в группе сравнения 47 (75,8 ± 5,48%) пациентов из 62 постоянно принимают гипотензивные средства и 4 (100%) в группе сравнения принимают статины (аторвастатин) по назначению кардиолога. При этом у пациентов с псориазом процент постоянного приема гипотензивных препаратов был меньше на 30,4%, прием препаратов группы статинов меньше на 81,4%, чем в группе сравнения.

Необходимо отметить, что у 74 (33,8 ± 3,2%) пациентов из 219 стаж болезни псориазом больше, чем стаж ССЗ. При этом отмечается, что чем тяжелее псориаз, тем чаще отмечалось наличие патологии системы кровообращения в сочетании нескольких патологий, таких как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

В ходе исследования больных псориазом в изучаемых подгруппах и в группе сравнения было проведено

● **Таблица 1.** Сердечно-сосудистые заболевания у больных псориазом различной степени тяжести и в группе сравнения, абс. (%)

● **Table 1.** Cardiovascular diseases in patients with psoriasis of various degrees of severity and in the comparison group, abs. (%)

Сердечно-сосудистые заболевания	Пациенты с псориазом, абс. (%) n = 406			Группа сравнения, абс. (%) n = 200
	I подгруппа n = 86	II подгруппа n = 220	III подгруппа n = 100	
Ишемическая болезнь сердца (ИБС):				
• постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)	0 (0,0) P _{гс} = 0,999	10 (4,5) P _{гс} = 0,019 P ₁₋₂ = 0,794	9 (9,0) P _{гс} < 0,001 P ₁₋₃ = 0,036 P ₂₋₃ = 0,470	0 (0,0)
• стабильная стенокардия	5 (5,8) P _{гс} = 0,991	20 (9,1) P _{гс} = 0,912 P ₁₋₂ = 0,966	24 (24,0) P _{гс} < 0,001 P ₁₋₃ = 0,004 P ₂₋₃ = 0,001	15 (7,5)
Артериальная гипертензия (АГ)	28 (32,6) P _{гс} = 0,991	124 (56,4) P _{гс} < 0,001 P ₁₋₂ = 0,057	64 (64,0) P _{гс} < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,485	62 (31,0)
Сочетание АГ и ИБС	2 (2,3) P _{гс} = 0,395	27 (12,3) P _{гс} = 0,279 P ₁₋₂ = 0,434	30 (30,0) P _{гс} < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,001	15 (7,5)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	0 (0,0) P _{гс} = 0,999	2 (0,9) P _{гс} = 0,890 P ₁₋₂ = 0,926	6 (6,0) P _{гс} = 0,007 P ₁₋₃ = 0,165 P ₂₋₃ = 0,060	0 (0,0)
Атеросклероз:				
• симптомный нижних конечностей	0 (0,0) P _{гс} = 0,825	2 (0,9) P _{гс} = 0,934 P ₁₋₂ = 0,926	6 (6,0) P _{гс} = 0,362 P ₁₋₃ = 0,165 P ₂₋₃ = 0,060	4 (2,0)
• брахиоцефальные сосуды (БЦС)	0 (0,0) P _{гс} = 0,999	2 (0,9) P _{гс} = 0,890 P ₁₋₂ = 0,926	3 (3,0) P _{гс} = 0,182 P ₁₋₃ = 0,658 P ₂₋₃ = 0,740	0 (0,0)
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	0 (0,0) P _{гс} = 0,999	0 (0,0) P _{гс} = 0,999 P ₁₋₂ = 0,999	0 (0,0) P _{гс} = 0,999 P ₁₋₃ = 0,999 P ₂₋₃ = 0,999	0 (0,0)
Транзиторная ишемическая атака (ТИА)	0 (0,0) P _{гс} = 0,825	0 (0,0) P _{гс} = 0,292 P ₁₋₂ = 0,999	3 (3,0) P _{гс} = 0,999 P ₁₋₃ = 0,658 P ₂₋₃ = 0,144	4 (2,0)

Примечание. P₁₋₂, P₂₋₃ и P₁₋₃ – статистическая значимость различий между подгруппами; P_{гс} – статистическая значимость различия между подгруппами и группой сравнения.

лабораторное исследование крови, включающее определение липидного профиля, где результаты демонстрируют взаимосвязь степени тяжести псориаза и уровня показателей. У 198 (48,8 ± 2,5%) пациентов из общего числа больных псориазом отмечалось повышение ОХС выше нормы, у 21 (5,2 ± 1,1%) – гипертриглицеридемия, у 75 (18,5 ± 1,9%) – повышение ЛПНП. Уровень ОХС диагностировался в подгруппе II и III достоверно выше, чем

в группе сравнения. К тому же данный показатель достоверно выше среди больных в подгруппе III, чем в I подгруппе. Уровень ЛПНП в подгруппе II и III был достоверно выше, чем в группе сравнения. Таким образом, наличие псориаза у больных влияет на липидный обмен, что создает патологические изменения, характерные для атеросклеротического поражения сосудов, что в свою очередь влияет на функционирование сердечно-сосудистой системы.

У больных псориазом и в группе сравнения были оценены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. К немодифицируемым факторам риска ССЗ относятся: мужской пол, возраст и отягощенный семейный анамнез по ССЗ, к модифицируемым – психосоциальный фактор, курение, алкоголь, избыточная масса тела и ожирение, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия (табл. 2).

Факторы риска развития ССЗ наблюдались во всех исследуемых группах в разном соотношении. Среди пациентов с псориазом 48 (55,8%) лиц мужского пола встречались в I подгруппе, 149 (67,7%) – во II подгруппе и 31 (31,0%) – в III подгруппе. В группе сравнения было 113 (56,5%) мужчин. При этом наиболее чаще лица мужского пола встречались в подгруппе III в сравнении с другими исследуемыми подгруппами и группой сравнения. Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям у родственников также отмечался во всех исследуемых группах: в I подгруппе у 10 (11,6 ± 3,5%) больных псориазом, во II подгруппе – 32 (14,5 ± 2,4%), в III подгруппе – 28 (28,0 ± 4,5%) и в группе сравнения у 55 (27,5 ± 3,17%) исследуемых. При этом достоверно чаще отмечалось наличие данного фактора в группе с тяжелой степенью течения псориаза в сравнении со средней и легкой степенью тяжести.

Психосоциальный фактор преобладает среди населения, что является причиной или отягощающим условием возникновения различных заболеваний, в т. ч. и сердечно-сосудистых. Данный фактор отмечался у 296 (72,9 ± 2,2%) пациентов с псориазом как наиболее часто встречающийся в сравнении с группой сравнения. При этом чем тяжелее степень тяжести псориаза, тем достоверно чаще отмечалось наличие психоэмоционального фактора в жизни пациентов.

Артериальная гипертензия, как и отмечалось выше, была диагностирована во всех исследуемых группах. Среди больных псориазом данный фактор отмечался у 216 (53,2 ± 2,48%), а в группе сравнения – у 62 (31,0 ± 3,28%). При этом среди больных с тяжелым течением псориаза АГ отмечалась у 64%, что достоверно чаще, чем в группе с легким течением и группе сравнения.

Наличие сахарного диабета 2-го типа отмечалось не во всех подгруппах больных псориазом. В подгруппе со средней степенью тяжести течения псориаза сахарный диабет регистрировался у 15 (6,8 ± 1,7%) больных, в подгруппе с тяжелой степенью тяжести – у 23 (23,0 ± 4,2%). При этом в группе сравнения сахарный диабет наблюдался у 4 (2,0 ± 0,9%) человек.

● **Таблица 2.** Факторы развития ССЗ у пациентов с псориазом различной степени тяжести и в группе сравнения, абс. (%)

● **Table 2.** Factors for development of CVD in patients with psoriasis of various degrees of severity and in the comparison group, abs. (%)

Признак	Пациенты с псориазом, абс. (%), n = 406			Группа сравнения, абс. (%) n = 200
	I подгруппа n = 86	II подгруппа n = 220	III подгруппа n = 100	
Мужской пол	48 (55,8) $P_{rc} = 0,999$	149 (67,7) $P_{rc} = 0,052$ $P_{1-2}^1 = 0,144$	31 (31,0) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,002$ $P_{2-3} = 0,001$	113 (56,5)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	10 (11,6) $P_{rc} = 0,010$	32 (14,5) $P_{rc} = 0,003$ $P_{1-2}^{1-2} = 0,879$	28 (28,0) $P_{rc} = 0,999$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,017$ $P_{2-3} = 0,013$	55 (27,5)
Психосоциальный фактор	54 (62,8) $P_{rc} < 0,001$	164 (74,5) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-2}^{1-2} = 0,118$	78 (78,0) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,067$ $P_{2-3} = 0,878$	58 (29,0)
Артериальная гипертензия	28 (32,6) $P_{rc} = 0,991$	124 (56,4) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-2}^{1-2} = 0,057$	64 (64,0) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-3}^{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,485$	62 (31,0)
Сахарный диабет	0 (0,0) $P_{rc} = 0,506$	15 (6,8) $P_{rc} = 0,400$ $P_{1-2}^{1-2} = 0,039$	23 (23,0) $P_{rc} = 0,001$ $P_{1-3}^{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	4 (2,0)
Курение	25 (29,1) $P_{rc} = 0,045$	99 (45,0) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-2}^{1-2} = 0,032$	36 (36,0) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,679$ $P_{2-3} = 0,343$	33 (16,5)
Алкоголь	30 (34,9) $P_{rc} = 0,690$	108 (49,1) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-2}^{1-2} = 0,072$	42 (42,0) $P_{rc} = 0,071$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,686$ $P_{2-3} = 0,559$	58 (29,0)
Избыточная масса тела	24 (27,9) $P_{rc} = 0,964$	76 (34,5) $P_{rc} = 0,126$ $P_{1-2}^{1-2} = 0,604$	37 (37,0) $P_{rc} = 0,113$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,464$ $P_{2-3} = 0,964$	51 (25,5)
Ожирение	18 (20,9) $P_{rc} = 0,749$	68 (30,9) $P_{rc} = 0,002$ $P_{1-2}^{1-2} = 0,224$	39 (39,0) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,023$ $P_{2-3} = 0,397$	33 (16,5)
Абдоминальное ожирение	23 (26,7) $P_{rc} = 0,851$	129 (58,6) $P_{rc} = 0,001$ $P_{1-2}^{1-2} < 0,001$	46 (46,0) $P_{rc} = 0,032$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,020$ $P_{2-3} = 0,102$	62 (31,0)
Гиперхолестеринемия	27 (31,4) $P_{rc} < 0,001$	129 (58,6) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-2}^{1-2} < 0,001$	42 (42,0) $P_{rc} < 0,001$ $P_{1-3}^{1-3} = 0,354$ $P_{2-3} = 0,017$	22 (11,0)

Примечание. P_{1-2} , P_{1-3} и P_{2-3} – статистическая значимость различий между подгруппами; P_{rc} – статистическая значимость различий между подгруппами и группой сравнения.

При опросе наличие вредных привычек, таких как курение и употребление алкоголя, отмечалось как в группе больных псориазом, так и в группе сравнения. Курение наблюдалось у 160 (39,4 ± 2,4%) пациентов, в то время как в группе сравнения данный фактор риска отмечался лишь у 33 (16,5 ± 2,63%) исследуемых. При этом в под-

группах со средней и тяжелой степенью тяжести течения дерматоза данная вредная привычка отмечалась чаще, чем в подгруппе с легким течением.

Среди 406 пациентов с псориазом 180 (44,3 ± 2,5%) человек злоупотребляли алкогольными напитками больше одной стандартной дозы в сутки, из них 50 (27,8 ± 3,3%) человек регулярно, до трех раз в неделю, употребляют крепкие спиртные напитки, 130 (72,2 ± 3,3%) наблюдаемых употребляют слабоалкогольные напитки, в т. ч. пиво. В то время как в группе сравнения число злоупотребляющих алкоголем составило 58 (29,0 ± 3,2%) человек, 11 из них (18,9 ± 9,8%) регулярно, до трех раз в неделю, употребляют крепкие спиртные напитки, 13 (81,3 ± 5,19%) – слабоалкогольные напитки, в т. ч. пиво. Как следствие, из 180 больных псориазом 101 (56,1 ± 3,7%) пациент после приема алкоголя отмечал прогрессирование заболевания.

Во всех исследуемых группах отмечалось превышение ИМТ и окружности талии. Избыточная масса тела и ожирение наблюдались у 262 (64,5 ± 2,3%) больных псориазом и у 84 (42,0 ± 3,5%) в группе сравнения. Наряду с этим, ожирение наблюдалось у более 50% больных со средним и тяжелым течением, абдоминальное ожирение – у 198 (48,8 ± 2,5%) среди исследуемых в группе больных псориазом и у 62 (31 ± 3,28%) в группе сравнения. У пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести дерматоза данные факторы отмечались чаще, чем у пациентов с легкой степенью тяжести и в группе сравнения.

По результатам липидограммы был выявлен модифицируемый фактор ССЗ – гиперхолестеринемия, которая регистрировалась у 180 (44,3 ± 2,45%) больных псориазом и у 22 (11,0 ± 2,2%) исследуемых в группе сравнения. При этом отмечаются статистически значимые различия в зависимости от степени тяжести течения дерматоза, и во всех подгруппах данный фактор отмечается чаще, чем в группе сравнения, а у больных со среднетяжелым течением чаще, чем с легким течением.

Таким образом, были получены достоверно значимые различия, свидетельствующие о том, что больные псориазом более подвержены артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ожирению, и особенно абдоминальному ожирению. Вместе с тем достоверно чаще встречаются пациенты, имеющие отягощающие факторы развития ССЗ – психосоциальный фактор и курение.

У больных со средней и тяжелой степенью тяжести наличие факторов риска регистрировалось чаще, чем у больных с легкой степенью тяжести и в группе сравнения. При этом чем тяжелее псориаз, тем больше факторов риска отмечается у одного исследуемого: сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение. У больных со средней и тяжелой степенью тяжести с непрерывно рецидивирующим типом течения псориаза, страдающих ожирением и/или артериальной гипертензией, патологический процесс представлен в виде сливающихся псориатических бляшек со стойкой эритемой, выраженной инфильтрацией и обильным шелушением, в т. ч. и в складках кожи. Учитывая полученные данные, можно предположить, что риск развития факторов сердечно-сосудистой системы тем выше, чем тяжелее течение псориаза.

● **Таблица 3.** Сердечно-сосудистый риск у больных псориазом различной степени тяжести и в группе сравнения, абс. (%)

● **Table 3.** Cardiovascular risk in patients with psoriasis of various degrees of severity and in the comparison group, abs. (%)

Сердечно-сосудистый риск	Пациенты с псориазом, абс. (%) n = 406			Группа сравнения, абс. (%) n = 200
	I подгруппа n = 86	II подгруппа n = 220	III подгруппа n = 100	
Низкий риск	38 (44,2) P _{гс} = 0,483	46 (20,9) P _{гс} < 0,001 P ₁₋₂ < 0,001	15 (15,0) P _{гс} < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,511	105 (52,5)
Средний риск	30 (34,8) P _{гс} = 0,133	85 (36,3) P _{гс} = 0,003 P ₁₋₂ = 0,904	28 (28,0) P _{гс} = 0,780 P ₁₋₃ = 0,675 P ₂₋₃ = 0,183	47 (23,5)
Высокий риск	8 (9,3) P _{гс} = 0,676	59 (26,8) P _{гс} = 0,006 P ₁₋₂ = 0,004	20 (20,0) P _{гс} = 0,534 P ₁₋₃ = 0,189 P ₂₋₃ = 0,486	29 (14,5)
Очень высокий риск	10 (11,6) P _{гс} = 0,870	30 (13,6) P _{гс} = 0,355 P ₁₋₂ = 0,953	37 (37,0) P _{гс} < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₃ < 0,001	18 (9,0)

Примечание. P₁₋₂, P₂₋₃ и P₁₋₃ – статистическая значимость различий между подгруппами; P_{гс} – статистическая значимость различий между подгруппами и группой сравнения.

Была проведена оценка сердечно-сосудистого риска у больных, страдающих псориазом и в группе сравнения, учитывая немодифицируемые и модифицируемые факторы риска ССЗ, наличие ассоциированных состояний и результаты расчета по шкале SCORE (табл. 3).

Во всех исследуемых группах регистрировались как низкий, средний, высокий, так и очень высокие сердечно-сосудистые риски. При оценке сердечно-сосудистого риска у больных псориазом отмечался риск развития нежелательных событий чаще, чем в группе сравнения (p < 0,05). Очень высокий риск у больных в подгруппе с тяжелой степенью тяжести псориаза регистрировался чаще, чем в подгруппе с легкой и средней степенью, в группе сравнения (p < 0,05).

Таким образом, сердечно-сосудистый риск тем выше, чем тяжелее протекает псориаз, а значит, больные псориазом имеют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем в популяции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе изучения течения и особенностей псориаза патологические проявления со стороны кожи и суставов являются не единственными для понятия «псориатическая болезнь». Ряд исследователей отмечают наличие коморбидных состояний у больных псориазом, которые в свою очередь влияют на течение псориаза [5–7, 10].

Наиболее часто в литературе отмечается наличие у больных псориазом заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринных систем, что в свою очередь определяет интерес к риску развития метаболического синдрома [8, 10, 12, 13, 16, 17, 22].

Авторы отмечают, что заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются чаще при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза. При этом отмечается зависимость между степенью выраженности кардиальной патологии и тяжестью течения псориаза [10, 13, 23, 24].

Установлено, что 53,9% больных псориазом имели различную патологию сердечно-сосудистой системы. При этом артериальная гипертензия, ишемическая болезнь и их сочетание наблюдались чаще у больных псориазом, чем у исследуемых без псориаза. Анализируя встречаемость заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных псориазом различной степени тяжести, отмечается прямая корреляция взаимосвязи степени тяжести псориаза и ССЗ. Так, чем тяжелее псориаз, тем чаще встречается заболевание ССС ($p < 0,05$).

Согласно концепции факторов риска различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ССЗ [27]. Установлено, что независимо от клинической формы псориаза у больных отмечается наличие данных факторов в различном соотношении. Семейный отягощенный анамнез по ССЗ и мужской пол как факторы риска развития ССЗ отмечались наиболее часто у больных псориазом тяжелой степени, чем у больных легкой и средней степени тяжести и в группе сравнения. Были получены достоверно значимые различия, свидетельствующие о том, что больные псориазом более подвержены развитию артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ожирения,

абдоминального ожирения, стрессу и курению. Отмечалось, чем тяжелее протекает псориаз, тем больше факторов риска отмечается у одного исследуемого.

Оценка сердечно-сосудистого риска является важным прогностическим методом для предотвращения нежелательных событий системы органов кровообращения. В ходе исследования установлено, что у больных псориазом отмечался риск развития нежелательных событий чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Была отмечена взаимосвязь тяжести течения псориаза и сердечно-сосудистого риска: чем тяжелее псориаз, тем выше риск.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные псориазом более склонны к развитию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а следовательно, и выше риск развития нежелательных смертельных событий. Заметим, что чем больше факторов риска и выше сердечно-сосудистый риск, тем тяжелее протекает псориазический процесс, что необходимо учитывать в междисциплинарном подходе ведения пациента и проведении дополнительных профилактических мероприятий.



Поступила / Received 06.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023

Принята в печать / Accepted 01.03.2023

Список литературы / References

- Асхаков М.С., Чеботарев В.В. Псориаз: современное представление о дерматозе. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(2):225–229. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12065>.
- Askhakov M.S., Chebotaryov V.V. Psoriasis: the modern idea of dermatosis. *Medical News of North Caucasus*. 2017;12(2):225–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12065>.
- Барашкова Н.П., Петрова Л.И. Анализ заболеваемости псориазом и методов лечения среди детского населения в Республике Саха (Якутия) за 2013–2015 гг. *Medicus*. 2016;6(12):43–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27237859>.
- Barashkova N.P., Petrova L.I. Analysis of the incidence of psoriasis and methods of treatment among children in the Sakha (Yakutia) Republic in 2013–2015. *Medicus*. 2016;6(12):43–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27237859>.
- Кожанов А.С. Эпидемиологические и клинические особенности псориаза на современном этапе. *Медицина Кыргызстана*. 2015;(1):34–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27701532>.
- Kojanov A.S. Epidemiological and clinical features of psoriasis present stage. *Kyrgyzstan Medicine*. 2015;(1):34–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27701532>.
- Кубанов А.А. (ред.). *Псориаз: клинические рекомендации*. М.; 2023. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/ncpsoriaz-kr-pf-2023/17540>.
- Kubanov A.A. (ed.). *Psoriasis. Clinical recommendations*. Moscow; 2023. (In Russ.) Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/ncpsoriaz-kr-pf-2023/17540>.
- Зыкова О.С. Особенности дерматологического статуса при артропатическом псориазе. В: *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 69-й научной сессии сотрудников университета*. Витебск, 29–30 января 2014 г. Витебск: Витебский государственный медицинский университет; 2014. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_23153552_92498757.pdf.
- Zykova O.S. Features of the dermatological status in arthropathic psoriasis. In: *Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy: materials of the 69th scientific session of the University staff*. Vitebsk, January 29–30, 2014. Vitebsk: Vitebsk State Medical University; 2014. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_23153552_92498757.pdf.
- Oliveira Mde F., Rocha Bde O., Duarte G.V. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153038>.
- Padhi T., Garima. Metabolic syndrome and skin: psoriasis and beyond. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):299–305. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.113950>.
- Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1007–1011. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04065.x>.
- Li J., Niu B., Wang X., Hu H., Cao B. A case report of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies accompanied by type 2 diabetes mellitus and psoriasis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6922. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006922>.
- Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):58. <https://doi.org/10.3390/ijms19010058>.
- Rodríguez-Zúñiga M.J.M., García-Perdomo H.A. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):657–666.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1133>.
- Singh S., Young P., Armstrong A.W. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181039>.
- Утц С.Р., Жук А.Н. Псориаз, кардиоваскулярный синдром и метотрексат. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(3):490–492. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28802397_13832528.pdf.
- Utz S.R., Juke A.N. Psoriasis, cardiovascular syndrome and methotrexate. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(3):490–492. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28802397_13832528.pdf.
- Cao L.Y., Soler D.C., Debanne S.M., Grozdev I., Rodriguez M.E., Feig R.L. et al. Psoriasis and cardiovascular risk factors: increased serum myeloperoxidase and corresponding immunocellular overexpression by Cd11b(+) CD68(+) macrophages in skin lesions. *Am J Transl Res*. 2013;6(1):16–27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853421>.
- Мурашкин Н.Н., Кубанова А.А. Современные клинические особенности течения псориаза и псориазиформных состояний в детском возрасте. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;(2):38–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16378680>.

- Murashkin N.N., Kubanova A.A. Current clinical features in the course of psoriasis and psoriasiform states in children. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;(2):38–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16378680>.
16. Донцова Е.В., Олисова О.Ю., Рахманова В.А., Круглова Л.С. Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности. *Медицинский алфавит. Дерматология*. 2019;7(382):34–38. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/viewFile/1045/880>.
 17. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):393–403. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.065>.
 18. Visseren F.J.L., Mach F., Smulderst Y.M., Carballo D., Koskinas K., Böck M. et al. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):191–288. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>.
 19. Visseren F.J.L., Mach F., Smulderst Y.M., Carballo D., Koskinas K., Böck M. et al. Recommendations of the European Society of Cardiologists on the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):191–288. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>.
 20. Swindell W.R., Stuart P.E., Sarkar M.K., Voorhees J.J., Elder J.T., Johnston A., Gudjonsson J.E. Cellular dissection of psoriasis for transcriptome analyses and the post-GWAS era. *BMC Med Genomics*. 2014;7:27. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-7-27>.
 21. Yang H., Brand J.S., Li J., Ludvigsson J.F., Ugalde-Morales E., Chiesa F. et al. Risk and predictors of psoriasis in patients with breast cancer: a Swedish population-based cohort study. *BMC Med*. 2017;15(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0915-4>.
 22. Ротанов С.В., Резайкина А.В., Знаменская Л.Ф. Фактор роста эндотелия сосудов у больных псориазом. *Клинико-лабораторный консилуим*. 2013;(2–3):50–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22701961>.
 23. Rotanov S.V., Rezaykina A.V., Znamenskaya L.F. Vascular endothelial growth factor in patients with psoriasis. *Kliniko-Laboratorny Konsilium*. 2013;(2–3): 50–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22701961>.
 24. Слесаренко Н.А., Утц С.Р., Штода Ю.М., Платонова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при псориазе и сахарном диабете 2-го типа в условиях коморбидности. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;9(3):590–595. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21156675>.
 25. Slesarenko N.A., Utz S.R., Shtoda U.M., Platonova A.N. Endothelial dysfunction with psoriasis and type 2 diabetes mellitus in conditions of comorbidity. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;9(3):590–595. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21156675>.
 26. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735–1741. <https://doi.org/10.1001/jama.296.14.1735>.
 27. Кондратьева Ю.С., Ведлер А.А. Оценка факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с псориазом. *Медицинское обозрение. Наука и практика*. 2016;1(5):34–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-faktorov-riska-zabolevaniy-serdechno-sosudistoy-sistemy-u-patsientov-s-psoriazom/viewer>.
 28. Kondratieva Yu.S., Vedler A.A. Assessment of risk factors for diseases of the cardiovascular system in patients with psoriasis. *Medical Review. Science and Practice*. 2016;1(5):34–38. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-faktorov-riska-zabolevaniy-serdechno-sosudistoy-sistemy-u-patsientov-s-psoriazom/viewer>.
 29. Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
 30. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. (In Russ.) <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
 31. Kim G.K., Del Rosso J. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(1):32–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20725536/>.
 32. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. *Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf.
 33. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V. *Arterial hypertension in adults: Clinical Guidelines*. Moscow; 2022. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf.
 34. Боровиков В.П. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере для профессионалов*. СПб.: Питер; 2003. 688 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01001860859>.
 35. Borovikov V.P. *STATISTICA: the art of data analysis on a computer for professionals*. St Petersburg: Piter; 2003. 688 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01001860859>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.С. Ковалева
 Написание текста – А.А. Ведлер
 Сбор и обработка материала – А.А. Ведлер
 Редактирование – Ю.С. Ковалева

Contribution of authors:

Concept of the article – Julia S. Kovaleva
 Text development – Anna A. Vedler
 Collection and processing of material – Anna A. Vedler
 Editing – Julia S. Kovaleva

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.

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:

Ковалева Юлия Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru

Ведлер Анна Андреевна, ассистент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; vedler013@mail.ru

Information about authors:

Julia S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology of the Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Krai, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru

Anna A. Vedler, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology of the Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Krai, 656038, Russia; vedler013@mail.ru

Эффективность комбинации наружной и биологической терапии в лечении псориаза ногтей: проспективное исследование

М.Н. Острецова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Е.И. Касихина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

А.А.-Х.М. Аль-Хаватми¹, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@mail.ru

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

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Введение. Тяжесть псориазического процесса связана с вовлечением в процесс кожи волосистой части головы, гениталий, складочных зон и ногтевого аппарата. Подбор эффективной терапии псориаза сложных локализаций – актуальная задача современной дерматологии.

Цель. Оценить эффективность тактики ведения больного среднетяжелым псориазом и псориазической ониходистрофией на фоне терапии ингибиторами IL-17A в сочетании с мазью, содержащей комбинацию дипропионата бетаметазона и салициловой кислоты.

Методы. В проспективное исследование продолжительностью 12 недель включали данные 60 пациентов, находившихся под наблюдением в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии в 2020–2021 гг. В 1-ю группу включали 30 пациентов, получавших только биологический препарат ингибитор IL-17. Во 2-ю группу – 30 пациентов, получавших ингибитор IL-17 в сочетании с наружной терапией мазью 0,05% бетаметазона дипропионата и 3% салициловой кислоты. Мазь наносили по схеме 2 р/сут двумя курсами по 3 нед. с перерывом в 6 нед. между курсами. При сравнении показателей между группами использовался критерий Стьюдента для нормальных выборок и критерий Манна – Уитни для негауссовских.

Результаты. При сравнении значений индексов PASI и NAPSI у пациентов 2-й группы, получавших ингибитор IL-17 в сочетании с наружной терапией мазью 0,05% бетаметазона дипропионата и 3% салициловой кислоты, показатели индексов статистически значимо снизились через 12 нед. терапии ($p = 0,003$) по сравнению с 1-й группой ($p = 0,015$).

Выводы. Исследование показало, что пациенты, получавшие ингибитор IL-17 в сочетании с мазью на основе бетаметазона и салициловой кислоты, достигли значимо большего эффекта по сравнению с пациентами, получавшими только биопрепараты. Кроме того, комбинация с данной мазью показала большую эффективность при лечении псориазической ониходистрофии, которая трудно поддается лечению даже биологическими препаратами.

Ключевые слова: салициловая кислота, бетаметазона дипропионат, ингибиторы IL-17A, псориазический артрит, кортикостероиды

Для цитирования: Острецова М.Н., Касихина Е.И., Жукова О.В., Аль-Хаватми А.А.-Х.М. Эффективность комбинации наружной и биологической терапии в лечении псориаза ногтей: проспективное исследование. *Медицинский совет.* 2023;17(13):32–37. <https://doi.org/10.21518/ms2023-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficiency of the combination of topical and biological therapy in the treatment of nails psoriasis: a prospective study

Maria N. Ostretsova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Elena I. Kasikhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Ahmad A. A.-H.M. Al-Hawatmi¹, <https://orcid.org/0000-0001-5842-9772>, ahmad-hawatma@mail.ru

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

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Introduction. The severity of the psoriatic process is associated with the involvement of the scalp, genitals, fold zones and nails in the process. The selection of effective therapy for psoriasis of difficult localizations is an urgent task of modern dermatology.

Aim. To evaluate the effectiveness of treatment of moderate psoriasis and nail psoriasis with an IL-17A inhibitor in combination with a combined betamethasone dipropionate + salicylic acid ointment.

Material and methods. A 12-week prospective study included data from 60 patients who were under observation at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology in 2020-2021. Group 1 included 30 patients who received only the biological drug IL-17 inhibitor. Group 2 included 30 patients who received an IL-17 inhibitor in combination with topical therapy with an ointment of 0.05% betamethasone dipropionate and 3% salicylic acid (Rederm). The ointment was applied twice a day in two courses of 3 weeks with a break of 6 weeks between courses. When comparing indicators between groups, Student's t-test was used for normal samples and the Mann-Whitney test for non-Gaussian samples.

Results. When comparing PASI and NAPSI in patients of group 2 who received an IL-17 inhibitor in combination with external therapy with an ointment of 0.05% betamethasone dipropionate and 3% salicylic acid 2 times a day for two courses of 3 weeks with a break of 6 weeks between courses, the index values statistically significantly decreased after 12 weeks of therapy ($p = 0.003$) compared to group 1 ($p = 0.015$).

Conclusions. The study showed that patients who received an IL-17 inhibitor in combination with a combined betamethasone dipropionate + salicylic acid ointment achieved a significantly greater effect compared to patients who received only biologics. In addition, the combination with Rederm ointment has shown greater efficacy in the treatment of psoriatic onychodystrophy, which is difficult to treat even with biologics.

Keywords: nail psoriasis, topical therapy, salicylic acid, betamethasone dipropionate

For citation: Ostretsova M.N., Kasikhina E.I., Zhukova O.V., Al-Hawatmi A.A.-H.M. The efficiency of the combination of topical and biological therapy in the treatment of nails psoriasis: a prospective study. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-113>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием, зависящим от сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и иммунологическими факторами. Псориаз связан с вовлечением в патологический процесс кожи и ногтевого аппарата, а также с развитием сопутствующих заболеваний, в число которых входит псориатический артрит (ПсА) [1, 2]. Изучение причин возникновения псориаза, псориатической ониходистрофии и псориатического артрита все еще стабильно остается в поле внимания ведущих ученых мира, которые определяют эти состояния как иммуноопосредованные заболевания с участием антигенпрезентирующих клеток и активированных Т-клеток [3–5]. Клиническая тяжесть не обязательно связана только с локализацией и выраженностью заболевания, но и со значительным ухудшением качества жизни пациента [6, 7]. Результаты глобального исследования *Clear about Psoriasis*, в котором приняла участие 31 страна с разных континентов, показали, что 57% опрошенных пациентов с псориазом средней и тяжелой степени не достигли состояния чистой / почти чистой кожи при текущей терапии [8]. Резюмируя полученные данные, авторы исследования пришли к выводу, что большинство больных псориазом во всем мире остаются недоленными.

Реакция на лечение у пациентов с псориазом и псориатической ониходистрофией количественно контролируется путем оценки клинической тяжести и индексов качества жизни. В частности, в настоящее время наиболее широко используются индекс тяжести псориаза (PASI), индекс тяжести псориаза ногтей (NAPSI) и дерматологический индекс качества жизни (DLQI). Кроме того, с внедрением усовершенствованных стратегий лечения, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), все большее количество пациентов со средним и тяжелым псориазом достигают PASI 90 и PASI 100 [9, 10].

Хотя очевидно, что ГИБП представляет собой современную эффективную терапевтическую стратегию, часть авторов отмечают медленно наступающий эффект на коже определенных локализаций (волосистая часть головы, ногти, подошвы и ладони). По мнению A. Egeberg et al., изменение ногтевых пластин в 24,5% ассоциировано с тяжестью псориаза и трудностью подбора эффективной терапии [11]. Использование препаратов для наружного лечения в таких случаях может быть совершенно обосновано [12–15].

В клинической практике используется множество средств для местного применения. Среди них есть как однокомпонентные, так и многокомпонентные препараты, действие составляющих которых направлено на решение сразу нескольких терапевтических задач [16, 17]. Комбинация топического кортикостероида бетаметазона и салициловой кислоты эффективно применяется для лечения хронических папулосквамозных дерматозов. Салициловая кислота – топический кератолитик, который в течение многих лет используется в наружном лечении псориаза [14, 18]. Она применяется в сочетании с топическими глюкокортикостероидами и ингибиторами кальциневрина, повышая их абсорбцию в бляшках [18]. Салициловая кислота обладает противовоспалительным, противозудным, отшелушивающим и кератолитическим действиями [18, 19]. Концентрация салициловой кислоты в мази составляет 3%, что позволяет эффективно удалять чешуйки с поверхности очагов. Дополнительный эффект увлажнения кожи обеспечивается за счет гигроскопичности салициловой кислоты. При этом данная концентрация салициловой кислоты не повреждает кератиноциты. В состав мази входит топический кортикостероид дипропионат бетаметазона – наиболее сильная модификация этого кортикостероида. Эффективность такой комбинации бетаметазона и салициловой кислоты заметна уже на первой неделе лечения при ежедневном двукратном нанесении мази. Доказаны безопасность и минимальный

риск побочных эффектов при длительном применении препарата курсом до 3 недель с максимальной площадью нанесения препарата на пораженную поверхность кожи, не превышающую 20% поверхности тела. По данным проведенных исследований, не отмечено снижения уровня кортизола в сыворотке крови пациентов при использовании бетаметазона 50 г в нед. на протяжении 3 нед., что свидетельствует об отсутствии подавления функции коры надпочечников [20].

Цель работы – оценить эффективность тактики ведения больного среднетяжелым псориазом и псориатической ониходистрофией на фоне терапии ингибиторами IL-17A в сочетании с мазью, содержащей комбинацию дипропионата бетаметазона и салициловой кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование продолжительностью 12 недель включали данные 60 пациентов, находившихся под наблюдением в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии в период с 2020 по 2021 г. В 1-ю группу были включены 30 пациентов, получавших только биологический препарат ингибитор IL-17. Во 2-ю группу – 30 пациентов, получавших биологический препарат ингибитор IL-17 в сочетании с наружной терапией мазью на основе 0,05% бетаметазона дипропионата и 3% салициловой кислоты. Мазь наносили в режиме 2 р/сут двумя курсами по 3 нед. с перерывом в 6 нед. между курсами. Сравнительный анализ клинической эффективности выбранных схем в отношении псориатической ониходистрофии проводился на 12-й нед. терапии и включал оценку динамики индекса тяжести псориаза ногтей Napsi – единственного на настоящий момент стандартизированного валидированного индекса [21], – и количества пораженных ногтей на кистях. У всех пациентов результаты микологического обследования были отрицательные.

Критерии включения в данное исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- изменение ногтевых пластин;
- пациенты с достоверно установленным диагнозом «Псориаз» или с документальным подтверждением псориаза в анамнезе;
- изначально высокая комплаентность пациента, т. е. готовность следовать предписаниям врача (наличие информированного согласия).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических прикладных программ Statistica 10. При сравнении показателей между группами использовался критерий Стьюдента для нормальных выборок и критерий Манна – Уитни для негауссовских. Описательная статистика для нормальных выборок включала размер выборки, средние значения и стандартные отклонения M (SD), для негауссовских – расчет среднего межквар-

тильного размаха IQR. Учитывалась разница (медиана) между первым и третьим квартилем Me (Q1;Q3). Пороговым уровнем значимости для всех критериев был выбран 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 60 пациентов с бляшечной формой псориаза и с диагностированной псориатической ониходистрофией. Мужчин было 40 человек (66,6%), женщин – 20 (33,3%). В исследование включались пациенты старше 18 лет, у которых давность поражения ногтей составляла не менее года (табл. 1). Средний возраст пациентов составил $49 \pm 4,8$ года. Длительность процесса у обследуемых пациентов в среднем составила $21 \pm 9,8$ года.

Клинические проявления псориатической дистрофии у наблюдаемых пациентов отражены в табл. 2.

Полученный средний межквартильный размах общего балла Napsi (Nail Psoriasis Severity Index) составил 1 (0–15). У 42 (70,0%) пациентов с псориазом ногтей вовлекались как кисти, так и стопы, при этом изменения только на кистях рук наблюдались у 12 (20,0%) больных. Ногтевые пластины на левой кисти были изменены у 43 (71,6%) пациентов,

● **Таблица 1.** Демографическая характеристика исследуемых групп

● **Table 1.** Demographic characteristics of patients

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	$50 \pm 3,2$	$49 \pm 6,7$
Мужчины	21	19
Женщины	9	11
Продолжительность заболевания, годы, M $\pm$ δ	$22 \pm 3,4$	$22 \pm 5,6$
Индекс массы тела, кг/м ² , M $\pm$ δ	$25,47 \pm 3,94$	$26,54 \pm 3,11$

● **Таблица 2.** Частота выявления признаков псориатической ониходистрофии у пациентов

● **Table 2.** Frequency of signs of nail psoriasis

Признак / сочетание признаков	Частота выявления признака у больных			
	Мужчины (n = 40)		Женщины (n = 20)	
	Абс	%	Абс	%
Точечные вдавления, продольные геморагии	15	37,5	5	25,0
Масляные пятна	16	40,0	6	30,0
Онихолизис, подногтевой гиперкератоз	5	12,5	15	75,0
Подногтевой гиперкератоз, крошение	10	25,0	–	–
Онихомадезис	–	–	2	10,0
Подногтевой гиперкератоз, койлонихия	1	2,5	1	5%

● **Таблица 3.** Эстетический дискомфорт и функциональные нарушения, связанные с поражением ногтей

● **Table 3.** Aesthetic discomfort and functional disorders associated with psoriatic nail lesions

Показатель	Пациенты с жалобами	Пациенты без жалоб	p*
Женский пол	15	5	
Возраст, лет	46,3 ± 16,5	42,2 ± 9,3	0,522
NAPSI	21,2 ± 13,0	8,2 ± 9,7	0,040
PASI	12,1 ± 8,2	5,5 ± 5,4	0,204
Количество измененных ногтей	9,5 ± 4,4	5,5 ± 4,5	0,032

Примечание. *Значение p рассчитано по критерию Манна – Уитни.

● **Рисунок 1.** Онихолизис в сочетании с гиперкератозом

● **Figure 1.** Combination of onycholysis and hyperkeratosis



на правой – у 39 (65,0%). При наблюдении изменений ногтей часто обнаруживали более одного признака (1,7–3,2), причем эти изменения наблюдались в одном и том же ногте или на разных ногтях.

В процессе наблюдения учитывались субъективные ощущения, вызванные изменениями ногтевых пластин. Дискомфорт, боль разной степени выраженности в области ногтевых пластин отмечали 37 (61,6%) пациентов. Данные жалобы были характерны для женщин с поражением ≥5 ногтей и с более высоким значением индекса NAPSI (табл. 3). Преобладание женщин, проявляющих беспокойство, можно объяснить более щепетильным отношением к эстетическому виду ногтей. В то же время обращения к мастерам нейл-арта приводят к дополнительному травмированию ногтей (феномен Кебнера) и развитию резистентных к терапии симптомов масляных пятен, онихолизиса в сочетании с гиперкератозом (рис. 1), онихомадезиса (рис. 2).

Динамика эффективности терапии в обеих группах отражена в табл. 4.

При сравнении значений индексов оценки тяжести псориаза (PASI) и псориатической ониходистрофии (NAPSI) у пациентов 2-й группы, получавших ингибитор IL-17

● **Рисунок 2.** Онихомадезис – отделение ногтевой пластинки от ложа с проксимального отдела

● **Figure 2.** Onychomadesis – the proximal separation of the nail plate from the nail matrix



● **Таблица 4.** Динамика клинических проявлений и индексов PASI и NAPSI в наблюдаемых группах через 12 недель терапии

● **Table 4.** Dynamics of clinical manifestations and PASI and NAPSI in the observed groups after 12 weeks of therapy

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	Через 12 нед.	До лечения	Через 12 нед.
NAPSI	23,8 (12,0; 24,4)	10,3 (4,4; 18,0)	21,1 (14,0; 28,3)	9 (3,0; 17,75)
PASI	10,3 (7,3; 13,4)	0,0 (0,0; 5,6)	11,2 (5,6; 17,4)	0,0 (0,0; 5,0)
Количество измененных ногтей	9,5 ± 4,1	8,1 ± 3,9	9,0 ± 4,5	6,9 ± 3,5

в сочетании с наружной терапией мазью на основе бетаметазона и салициловой кислоты, 2 раза в сут. двумя курсами по 3 нед. с перерывом в 6 нед. между курсами показатели индексов статистически значимо снизились после проведенного лечения через 12 нед. терапии (p = 0,003) по сравнению с 1-й группой (p = 0,015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое требует длительного, эффективного и максимально безопасного лечения. Цель терапии – грамотное этапное ведение пациентов, профилактика рецидивов, улучшение качества жизни пациентов и, следовательно, достижение приверженности к терапии. На сегодняшний день публикаций по комбинированной терапии псориаза недостаточно или посвящены они преимущественно клинической активности комбинации бетаметазона с кальципотриолом [22–25]. С учетом выявленных в ходе исследования данных клинических эффектов препаратов на разные симптомы псориатической ониходистрофии применение топической комбинации бетаметазона дипропионат + салициловая кислота

в комплексной терапии псориаза и псориагического ониходистрофии находят новые ниши. В исследовании показан статистически доказанный выраженный эффект комбинированной терапии с включением мази при выявлении паттернов ониходистрофии, связанных с тяжестью псориагического процесса. Противовоспалительное, отшелушивающее и кератолитическое действия мази позволяют использовать ее при выраженном подногтевом гиперкератозе, крошении и онихомадезисе. Топический глюкокортикостероид бетаметазон позволя-

ет купировать паттерны, связанные с воспалением ногтевого ложа (масляные пятна, онихолизис). Наружная терапия комбинированной мазью 0,05% бетаметазона дипропионата и 3% салициловой кислоты с успехом используется в лечении различных клинических форм псориаза и псориагического ониходистрофии, безопасна и хорошо переносится пациентами.



Поступила / Received 01.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2023

Принята в печать / Accepted 20.03.2023

Список литературы / References

- Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>.
- Свечникова Е.В., Жуфина С.Е. Опыт применения секукинаума у пациента с распространенным вульгарным псориазом тяжелого течения и псориагическим артритом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(3):97–102. <https://doi.org/10.17116/klinderma2018173103>.
- Svechnikova E.V., Zhufina S.E. Experience in the use of sekukinumab in a patient with severe extensive psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(3):97–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma2018173103>.
- Ji C., Wang H., Bao C., Zhang L., Ruan S., Zhang J. et al. Challenge of Nail Psoriasis: An Update Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):377–402. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08896-9>.
- Ventura A., Mazzeo M., Gaziano R., Galluzzo M., Bianchi L., Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2527–2535. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S136986>.
- Benhadou F., Mintoff D., Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? *Dermatology*. 2019;235(2):91–100. <https://doi.org/10.1159/000495291>.
- Stewart C.R., Algu L., Kamran R., Leveille C.F., Abid K., Rae C., Lipner S.R. The Impact of Nail Psoriasis and Treatment on Quality of Life: A Systematic Review. *Skin Appendage Disord*. 2021;7(2):83–89. <https://doi.org/10.1159/000512688>.
- Meneguini S., de Godoy N.A., Pollo C.F., Miot H.A., de Oliveira C. Quality of life of patients living with psoriasis: a qualitative study. *BMC Dermatol*. 2020;20(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12895-020-00116-9>.
- Armstrong A., Jarvis S., Boehncke W.H., Rajagopalan M., Fernandez-Penas P., Romiti R. et al. Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the Clear About Psoriasis worldwide survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2200–2207. <https://doi.org/10.1111/jdv.15065>.
- Abrouk M., Nakamura M., Zhu T.H., Farahnk B., Koo J., Bhutani T. The impact of PASI 75 and PASI 90 on quality of life in moderate to severe psoriasis patients. *J Dermatol Treat*. 2017;28(6):488–491. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1278198>.
- Puig L., Thom H., Mollon P., Tian H., Ramakrishna G.S. Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):213–220. <https://doi.org/10.1111/jdv.14007>.
- Egeberg A., See K., Garrelts A., Burge R. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: data from the Danish skin cohort. *BMC Dermatol*. 2020;20(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12895-020-00099-7>.
- Nakamura M., Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):489–498. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1722640>.
- Cather J.C., Crowley J.J. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):467–478. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0097-1>.
- Bernardini N., Skroza N., Tolino E., Marchesiello A., Mambrin A., Balduzzi V. et al. Benefit of a topic ointment as co-medication with biologic drugs for the management of moderate-severe psoriasis: a prospective, observational real-life study. *Clin Ter*. 2020;171(4):e310–e315. <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2234>.
- Torsekar R., Gautam M.M. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):235–245. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.209622>.
- Haderl E., Mosca M., Hong J., Brownstone N., Bhutani T., Liao W. Nail Psoriasis: A Review of Effective Therapies and Recommendations for Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):799–831. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-021-00523-x>.
- Rigopoulos D., Rompoti N., Gregoriou S. Management of Nail Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2021;39(2):211–220. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.12.014>.
- Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999;38(1):16–24. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00500.x>.
- Jacobi A., Mayer A., Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s13555-015-0068-3>.
- Чусляева А.А. Современные подходы к лечению atopического дерматита у детей. *РМЖ Аллергология*. 2014;8(8):626–630. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennye_podhody_k_narughnoy_terapii_atopicheskogo_dermatita_u_detey/.
- Chuslyayeva A.A. Modern approaches to the treatment of atopical dermatitis in children. *RMJ. Allergy*. 2014;8(8):626–630. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennye_podhody_k_narughnoy_terapii_atopicheskogo_dermatita_u_detey/.
- Платонова А.В., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Псориагическая ониходистрофия: индексы оценки степени тяжести (часть 2). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(1):9–14. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-9-14>.
- Platonova A.V., Zhukov A.S., Khairutdinov V.R., Samstov A.V. Psoriatic onychodystrophy: indices for assessing the severity of psoriatic onychodystrophy (part 2). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):9–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-9-14>.
- Tan E.S., Oon H.H. Effective treatment of severe nail psoriasis using topical calcipotriol with betamethasone dipropionate gel. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(3):345–347. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.174389>.
- Girolomoni G., Vena G.A., Ayala F., Cannavo S.P., De Pita O., Chimenti S., Peserico A. Consensus on the use of the fixed combination calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of plaque psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147(6):609–624. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/Ital-J-Dermatol-Venereol/article.php?cod=R23Y2012N06A0609&acquist=1>.
- Rigopoulos D., Gregoriou S., Daniel Iii C.R., Belyayeva H., Larios G., Verra P. et al. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology*. 2009;218(4):338–341. <https://doi.org/10.1159/000202179>.
- Lambert J., Hol C.W., Vink J. Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: final analysis of the 52-week PRO-long study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2349–2355. <https://doi.org/10.1111/jdv.13230>.

Информация об авторах:

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Аль-Хаватми Ахмад Абдель-Хамид Махмуд, аспирант, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ahmad-hawatma@mail.ru

Information about the authors:

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Ahmad A.-H.M. Al-Hawatmi, Postgraduate Student, Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ahmad-hawatma@mail.ru

МРТ-признаки психических заболеваний

С.Ф. Агеева, <https://orcid.org/0009-0003-9563-6756>, son.ageeva13@gmail.com

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

Резюме

Долгое время использование методов лучевой диагностики в психиатрии виделось малоэффективным, поскольку считалось, что с их помощью можно оценить только структурные изменения головного мозга. Однако последующее развитие и появление новых радиологических техник привело к появлению ранее недоступных возможностей. В современной психиатрической практике наибольший интерес представляет магнитно-резонансная томография (МРТ) и ее производные – функциональная МРТ (фМРТ) с выполнением заданий и в состоянии покоя. Данные техники дают возможность оценить как структурные, так и функциональные изменения головного мозга. С помощью МРТ с высоким пространственным разрешением стало возможно оценить изменения серого вещества головного мозга, в том числе его региональный объем, толщину коры, форму извилин и подкорковые структуры. Благодаря фМРТ появилась возможность оценить нейронную активность и нейронные схемы головного мозга. Функциональная МРТ с выполнением заданий основана на увеличении кровоснабжения и, соответственно, оксигенации тех участков мозга, которые активируются при работе над определенными заданиями, в то время как при МРТ в состоянии покоя оцениваются спонтанные колебания активности зон головного мозга. Хотя диагноз психических заболеваний не ставится исключительно по результатам МРТ, визуализация способна облегчить данную задачу. При исследовании могут наблюдаться такие признаки, как гипо- или гиперактивация участков, увеличение или уменьшение объемов зон головного мозга. В работе описаны примеры МР-признаков, характерных для синдрома дефицита внимания и гиперактивности, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, шизофрении, а также возможные визуализационные признаки когнитивных нарушений, встречающихся при рассеянном склерозе.

Ключевые слова: функциональная МРТ, психические заболевания, синдром дефицита внимания и гиперактивности, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, шизофрения, рассеянный склероз

Для цитирования: Агеева С.Ф. МРТ-признаки психических заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(13):38–42. <https://doi.org/10.21518/ms2023-175>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

MRI signs of mental disorders

Sofia F. Ageeva, <https://orcid.org/0009-0003-9563-6756>, son.ageeva13@gmail.com

Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., 119192, Moscow, Russia

Abstract

Radiology methods were believed to be used to assess only structural changes in the brain. Therefore, for a long time, their use in psychiatry was seen ineffective. However, the subsequent development and emergence of new visualization techniques led to the appearance of previously inaccessible opportunities. In modern psychiatric practice magnetic resonance imaging (MRI), task-based functional MRI (fMRI) and resting state fMRI are methods of the greatest interest. Both structural and functional changes of brain can be assessed with these techniques. Using MRI with high spatial resolution, it's possible to assess changes in the gray matter of the brain, including its regional volume, cortical thickness, shape of the convolutions and subcortical structures. With the use of fMRI it became possible to evaluate neural activity and neural circuits of the brain. In task-based fMRI patient complete certain tasks, which leads to an increase in blood supply and oxygenation of activated parts of the brain. Resting MRI, on the other hand, evaluates spontaneous fluctuations in the brain activity. Although the diagnosis of mental illness is not based on MRI alone, imaging techniques can facilitate the process. MR-signs such as hypo- or hyperactivation of brain areas, an increase or decrease in the volume of brain zones can be observed. The text describes examples of MR-characteristics of attention deficit hyperactivity disorder, bipolar disorder, major depressive disorder, schizophrenia, and MR-features of cognitive impairment in multiple sclerosis.

Keywords: MRI, functional MRI, mental disorders, attention deficit hyperactivity disorder, bipolar disorder, major depressive disorder, schizophrenia, multiple sclerosis

For citation: Ageeva S.F. MRI signs of mental disorders. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(13):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-175>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ранее методы лучевой диагностики применялись в психиатрии значительно реже, поскольку с их помощью можно было обнаружить только грубые изменения (напри-

мер, черепно-мозговую травму с помощью компьютерной томографии головного мозга). Однако радиологические техники стремительно развивались, и качество получаемых изображений значительно улучшилось, что дало новые возможности для их применения [1].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и ее производные – функциональная МРТ (фМРТ) с выполнением заданий и в состоянии покоя внесли значимый вклад в описание характерных визуализационных признаков для ряда психических заболеваний. Несмотря на то что диагноз психических расстройств устанавливается в основном по данным анамнеза и объективного осмотра, МР-исследования могут применяться в клинической практике для облегчения постановки диагноза, оценки проводимого лечения и дальнейшего прогноза [1].

В данной работе приведены примеры МР-признаков, характерных для следующих заболеваний: синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), биполярного расстройства (БР), большого депрессивного расстройства (БДР), шизофрении, а также МР-признаки когнитивных нарушений при рассеянном склерозе (РС).

МЕТОДЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Структурная МРТ

МР-томография с высоким пространственным разрешением позволяет оценить морфометрические изменения серого вещества головного мозга, включая его региональный объем, толщину коры, форму извилин и подкорковые структуры. Для обработки информации с данной целью можно использовать компьютерную технику – воксел-базированный анализ (voxel-based analysis; воксел – единица объема в структуре изображения, определенная в трех измерениях) [1, 2].

Функциональная МРТ

Функциональная МРТ может быть использована для выявления нарушений работы головного мозга у пациентов с психическими заболеваниями [1].

Данный метод имеет две вариации – фМРТ с выполнением заданий и фМРТ в состоянии покоя. При первом типе пациент во время МР-исследования выполняет определенные задачи, что в норме приводит к активации определенных нейронов, вазодилатации, увеличению кровотока, изменению оксигенации в задействованных участках мозга. Функциональная МРТ в состоянии покоя проводится без постановки каких-либо целей перед исследуемым, при этом оцениваются спонтанные колебания активности зон мозга. Таким образом, данные исследования дают возможность оценить нейронную активность и нейронные схемы головного мозга [1, 3].

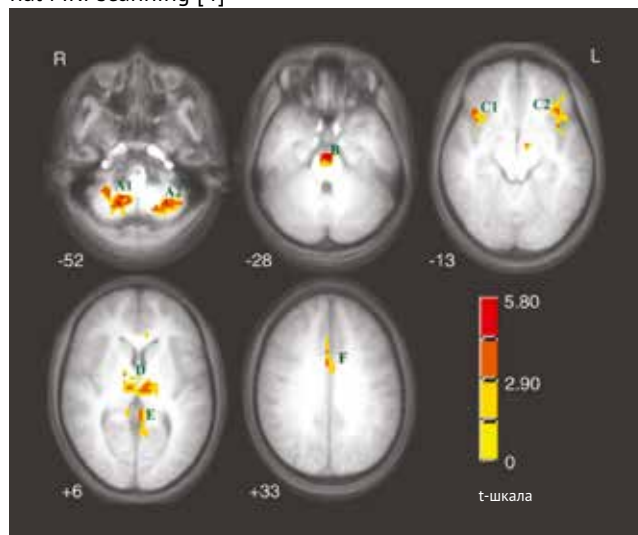
СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

СДВГ – расстройство, характеризующееся проблемами с концентрацией внимания и поведенческим управлением, гиперактивностью.

L. Tian et al. сообщают, что в результате выполнения фМРТ в состоянии покоя у подростков с СДВГ обнаруживается повышенная активность дорсальной поясной (cingularной) коры, таламуса, мозжечка, островка, моста (рис. 1). Все перечисленные структуры задействованы

● **Рисунок 1.** Карта различий функциональной связи между пациентами с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и контрольной группой при выполнении функционального МРТ в состоянии покоя [4]

● **Figure 1.** The difference map of the functional relationships between patients with attention deficit/hyperactivity disorder and the control group during resting-state functional MRI scanning [4]



A1 – мозжечок (справа); A2 – мозжечок (слева); В – мост; C1 – островок (справа); C2 – островок (слева); D – таламус; E – задняя цингулярная кора; F – дорсальная цингулярная кора

в автономной регуляции, что может свидетельствовать о нарушении вегетативного контроля у пациентов с СДВГ [4, 5]. В частности, у лиц с данным расстройством может быть относительно снижено влияние парасимпатической нервной системы на сердце и, соответственно, повышено влияние симпатической, что может проявляться снижением вариабельности сердечного ритма [6]. Дорсальная поясная кора также задействована в когнитивных функциях, в том числе в обучении, самоконтроле и регуляции поведения [7, 8]. Изменения функциональной активности данной области могут в том числе обуславливать клинические проявления СДВГ [4, 9].

У пациентов с СДВГ может наблюдаться гипоактивация нижней лобной коры, что связано с нарушением поведенческого контроля [1].

У детей с СДВГ обнаружено снижение объема некоторых областей мозга, в особенности левой префронтальной коры [10]. Также у пациентов с СДВГ может быть снижен объем миндалин, хвостатого ядра, гиппокампа и скорлупы в сравнении с контрольной группой [11].

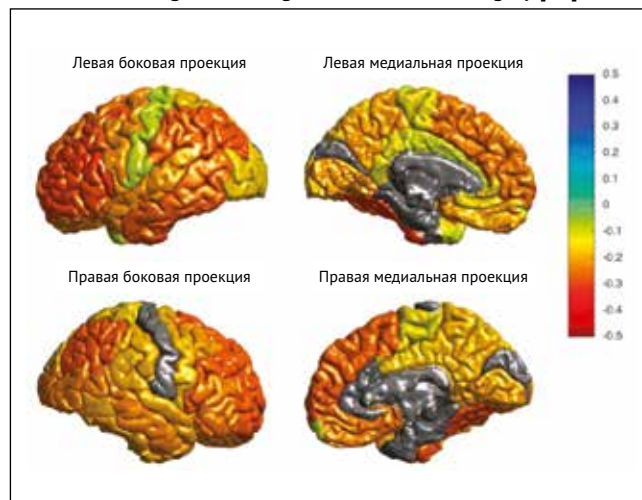
БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО

БР – состояние, характеризующееся наличием сменяющихся периодов мании и депрессии.

В масштабном исследовании D.P. Hibar et al. была оценена толщина серого вещества головного мозга у 6503 взрослых (1837 пациентов с БР и 2582 человека в контрольной группе). Оказалось, что у пациентов с БР серое вещество было истончено в лобных, височных и теменных областях обоих полушарий головного мозга (рис. 2) [12]. Кроме того, отмечено, что более длительное течение болезни ассоциировано

● **Рисунок 2.** Истончение коры головного мозга у взрослых пациентов с биполярным расстройством в сравнении с контрольной группой; величина d-эффекта Коэна отображена в цвете; незначимые регионы окрашены серым [12]

● **Figure 2.** Cerebral cortical thinning in adult patients with bipolar disorder vs the control group; Cohen's d effect size is shown in colour; non-significant regions are coloured in grey [12]



с большим снижением толщины шпорной борозды, левой передней поясной извилины, правого клина и увеличением толщины правой энториальной извилины (рис. 3) [12].

По результатам фМРТ в состоянии покоя пациентов с БР в период мании наблюдалось изменение активности миндалин, лобной и поясной коры, а в депрессивном состоянии – изменение активности островка и скорлупы [13–15].

БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

БДР – состояние, которое характеризуется сниженным настроением, потерей интереса к ранее приятным занятиям.

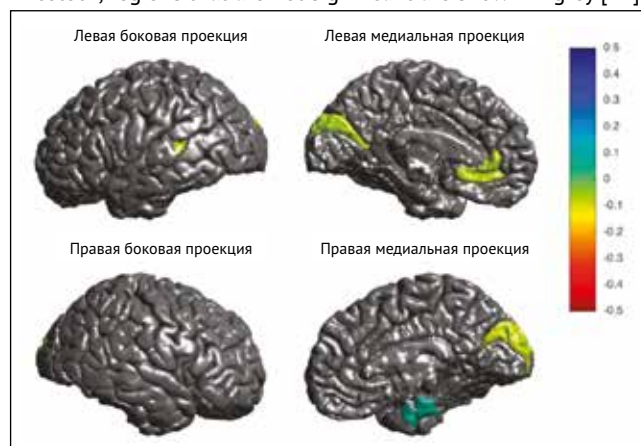
При МР-визуализации у пациентов с БДР может наблюдаться снижение объемов таламуса. Однако связь степени снижения с тяжестью состояния пациента не была установлена [1].

В нескольких исследованиях с применением воксельного морфометрического анализа МР-изображений отмечается уменьшение серого вещества в префронтальной и лимбической области, в особенности верхней и нижней лобной извилины, средней височной извилины, а также парагиппокампальной извилины и гиппокампа. Это может обуславливать такие клинические признаки, как снижение настроения, внимания, памяти, потеря интереса к жизни, нарушение способности планирования [16–20].

В одной из работ описано снижение объема гиппокампа у пациентов с БДР в сравнении с контрольной группой. При этом изменения оказались более выраженными у пациентов с рецидивирующими депрессивными эпизодами (рис. 4). Авторы статьи связывают данное явление с нейротрофической гипотезой депрессии, согласно которой хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при БДР приводит к повышению уровня глюкокортикоидов. Избыток глюкокортикои-

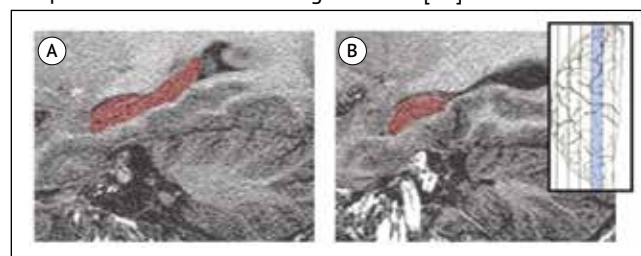
● **Рисунок 3.** Истончение коры головного мозга у взрослых пациентов с биполярным расстройством в сравнении с контрольной группой, связанное с более длительным течением болезни; величина r-эффекта корреляции Пирсона отображена в цвете; незначимые регионы окрашены серым [12]

● **Figure 3.** Cerebral cortical thinning in adult patients with bipolar disorder vs the control group associated with a longer course of the disease; Pearson correlation's r effect size is shown in colour; regions that are not significant are shown in grey [12]



● **Рисунок 4.** МРТ-изображения гиппокампа (выделен красным) у пациента из группы контроля (А) и пациента с рецидивирующим большим депрессивным расстройством (В); исследуемые одного возраста и пола [21]

● **Figure 4.** Hippocampus MRI scans (shown in red) in a patient from the control group (A) and a patient with recurrent MDD (B); the patients are of the same age and sex [21]



дов, в свою очередь, может приводить к подавлению факторов роста, в том числе нейротрофического фактора, и, следовательно, к атрофии ткани головного мозга [21].

В некоторых исследованиях описано увеличение активности передней поясной коры у пациентов с БДР при фМРТ-обследовании [22]. Данная область задействована при распределении внимания, принятии решений, ожидании вознаграждения, а также в этических и эмоциональных аспектах. Также у лиц с данным расстройством можно наблюдать снижение связи задней поясной коры и хвостатого ядра, что может быть связано с нарушениями в системе внутреннего подкрепления [23].

ШИЗОФРЕНИЯ

Шизофрения – это прогрессирующее эндогенное психическое заболевание, при котором характерна утрата единства психических функций, нарушение мышления, обеднение эмоциональной сферы и нарастающее ослабление психической активности.

При структурном МР-исследовании у пациентов с шизофренией может наблюдаться расширение желудочков головного мозга с атрофическими изменениями коры (в основном лобных долей). При этом дальнейшее увеличение ширины желудочков может быть связано с прогрессированием заболевания [24–27].

Может отмечаться уменьшение объемов серого вещества височных и лобных долей, в том числе комплекса «миндалевидное тело – гиппокамп», ответственного за формирование памяти и эмоциональные реакции [27–29]. Сообщалось, что у пациентов с более выраженными негативными симптомами наблюдается большее уменьшение объема серого вещества в височной доле [1].

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

РС – демиелинизирующее заболевание, при котором поражаются миелиновые оболочки клеток головного и спинного мозга. При РС могут встречаться когнитивные нарушения, такие как снижение памяти, способности к обучению и принятию решений.

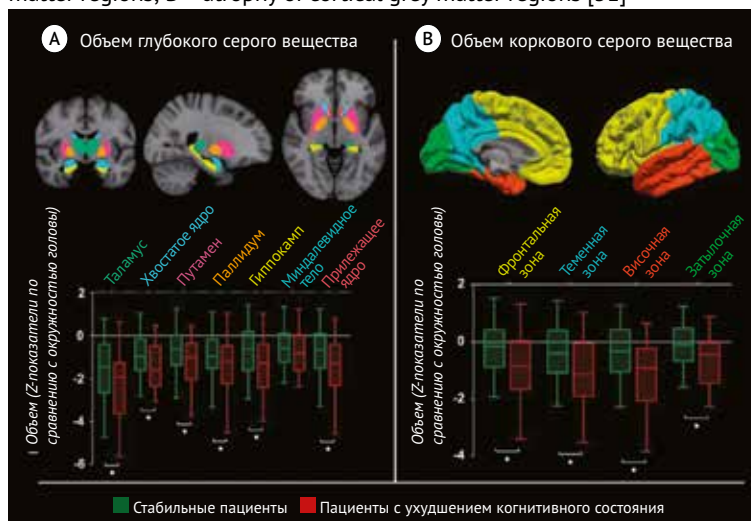
По результатам, полученным M.S. Deloire et al., основными предвестниками когнитивных изменений у пациентов с РС являются диффузные изменения головного мозга и прогрессирующая центральная атрофия головного мозга. Считается, что нарушение связи между корковыми и подкорковыми структурами способствует развитию когнитивных нарушений [30].

В ряде других исследований также выявляется связь атрофии головного мозга у пациентов с РС с когнитивными нарушениями (рис. 5) [5, 31–33]. При этом отмечается, что прогрессирование атрофии головного мозга связано с ухудшением когнитивных нарушений [32, 34].

При уменьшении объема таламуса может наблюдаться снижение внимания, памяти, скорости обработки информации. Атрофия гиппокампа также связана с нарушениями когнитивных функций. Истончение коры островковой доли связано со снижением вербальной памяти, теменной доли – зрительной памяти [35, 36].

● **Рисунок 5.** Различия объема серого вещества головного мозга между стабильными пациентами с рассеянным склерозом и пациентами с ухудшением когнитивного состояния [31]

● **Figure 5.** Differences in grey matter volumes between stable patients with multiple sclerosis and declining patients; A – atrophy of deep grey matter regions; B – atrophy of cortical grey matter regions [31]



А – атрофия областей глубокого серого вещества; В – атрофия коркового серого вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгое время использование методов лучевой диагностики в психиатрии было ограничено. Считалось, что признаки структурных и функциональных изменений головного мозга, характерные для психических расстройств, редко можно обнаружить с помощью визуализационных техник. Однако в связи с улучшением и появлением новых радиологических методов (в особенности МРТ) данная концепция изменилась. Использование МРТ, в особенности техники фМРТ, в психиатрии позволяет оценить структурные и функциональные изменения головного мозга у пациентов с психическими расстройствами и может быть применено для облегчения и повышения точности диагностики, оценки эффективности проведенного лечения и повышения точности прогноза заболевания.

Поступила / Received 11.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2023
Принята в печать / Accepted 29.05.2023

Список литературы / References

- Lui S., Zhou X.J., Sweeney J.A., Gong Q. Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. *Radiology*. 2016;281(2):357–372. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152149>.
- Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14(1 Pt 1):21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>.
- Gong Q., Kendrick K.M., Lu L. Psychoradiology: a new era for neuro-psychiatric imaging. *Psychoradiology*. 2021;1(1):1–2. <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkaa001>.
- Tian L., Jiang T., Wang Y., Zang Y., He Y., Liang M. et al. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*. 2006;400(1-2):39–43. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.022>.
- Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K. et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuro-imaging and clinical evidence. *Brain*. 2003;126(Pt 10):2139–2152. <https://doi.org/10.1093/brain/awg216>.
- Sekaninova N., Mestanik M., Mestanikova A., Hamrakova A., Tonhajzerova I. Novel approach to evaluate central autonomic regulation in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Physiol Res*. 2019;68(4):531–545. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934160>.
- Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(6):417–424. <https://doi.org/10.1038/35077500>.
- Botvinick M.M., Braver T.S., Barch D.M., Carter C.S., Cohen J.D. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*. 2001;108(3):624–652. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.108.3.624>.
- Voloh B., Knoebl R., Hayden B.Y., Zimmermann J. Oscillations as a window into neuronal mechanisms underlying dorsal anterior cingulate cortex function. *Int Rev Neurobiol*. 2021;158:311–335. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.11.005>.
- Krain A.L., Castellanos F.X. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(4):433–444. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.005>.
- Hoogman M., Bralten J., Hibar D.P., Mennes M., Zwiers M.P., Schwenen L.S.J. et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention

- deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310–319. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4).
12. Hibar D.P., Westlye L.T., Doan N.T., Jahanshad N., Cheung J.W., Ching C.R.K. et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):932–942. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>.
 13. Claeys E.H.I., Mantingh T., Morrens M., Yalin N., Stokes P.R.A. Resting-state fMRI in depressive and (hypo)manic mood states in bipolar disorders: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;113:110465. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110465>.
 14. Lui S., Yao L., Xiao Y., Keedy S.K., Reilly J.L., Keefe R.S. et al. Resting-state brain function in schizophrenia and psychotic bipolar probands and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2015;45(1):97–108. <https://doi.org/10.1017/S003329171400110X>.
 15. Passarotti A.M., Sweeney J.A., Pavuluri M.N. Fronto-limbic dysfunction in mania pre-treatment and persistent amygdala over-activity post-treatment in pediatric bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;216(4):485–499. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2243-2>.
 16. Zhao Y.J., Du M.Y., Huang X.Q., Lui S., Chen Z.Q., Liu J. et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(14):2927–2937. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000518>.
 17. Cole J., Costafreda S.G., McGuffin P., Fu C.H. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):483–487. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.057>.
 18. Kempton M.J., Salvador Z., Munafò M.R., Geddes J.R., Simmons A., Frangou S., Williams S.C. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):675–690. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.60>.
 19. Schmaal L., Veltman D.J., van Erp T.G., Sämann P.G., Frodl T., Jahanshad N. et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):806–812. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.69>.
 20. Salvatore G., Nugent A.C., Lemaitre H., Luckenbaugh D.A., Tinsley R., Cannon D.M. et al. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *Neuroimage*. 2011;54(4):2643–2651. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.011>.
 21. Campbell S., Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29(6):417–426. Available at: <https://www.jpn.ca/content/29/6/417.long>.
 22. Verma R., Sciacca F., Bell D. Major depressive disorder. *Radiopaedia.org*. 2020;58920. <https://doi.org/10.53347/rld-58920>.
 23. Wang L., Hermens D.F., Hickie I.B., Lagopoulos J. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):6–12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.013>.
 24. Illowsky B.P., Juliano D.M., Bigelow L.B., Weinberger D.R. Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(2):209–213. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.2.209>.
 25. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D., Husband J., Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1976;2(7992):924–926. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90890-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90890-4).
 26. Zhang W., Deng W., Yao L., Xiao Y., Li F., Liu J. et al. Brain Structural Abnormalities in a Group of Never-Medicated Patients With Long-Term Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):995–1003. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14091108>.
 27. Ren W., Lui S., Deng W., Li F., Li M., Huang X. et al. Anatomical and functional brain abnormalities in drug-naïve first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1308–1316. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12091148>.
 28. Haukvik U.K., Hartberg C.B., Agartz I. Schizophrenia – what does structural MRI show? *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2013;133(8):850–853. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.12.1084>.
 29. Kuroki N., Kubicki M., Nestor P.G., Salisbury D.F., Park H.J., Levitt J.J. et al. Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 2006;60(1):22–31. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.021>.
 30. Deloire M.S., Ruet A., Hamel D., Bonnet M., Dousset V., Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(13):1161–1167. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318212a8be>.
 31. Eijlers A.J.C., van Geest Q., Dekker I., Steenwijk M.D., Meijer K.A., Hulst H.E. et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain*. 2018;141(9):2605–2618. <https://doi.org/10.1093/brain/awy202>.
 32. Abou Elmaaty A.A., Flifel M.E., Zarad C.A. Correlation between brain magnetic resonance imaging, cognitive dysfunction and physical disability in multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2019;55(1):54. <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0100-0>.
 33. Kincses Z.T., Tóth E., Bankó N., Veréb D., Szabó N., Csete G. et al. Grey matter atrophy in patients suffering from multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz*. 2014;67(9-10):293–300. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25518257/>.
 34. De Stefano N., Stromillo M.L., Giorgio A., Bartolozzi M.L., Battaglini M., Baldini M. et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):93–99. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309903>.
 35. Tóth E., Faragó P., Király A., Szabó N., Veréb D., Kocsis K. et al. The Contribution of Various MRI Parameters to Clinical and Cognitive Disability in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019;9:1172. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01172>.
 36. Kincses Z.T., Ropele S., Jenkinson M., Khalil M., Petrovic K., Loitfelder M. et al. Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(6):681–689. <https://doi.org/10.1177/1352458510391342>.

Информация об авторе:

Агеева София Фаильевна, студент факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1; son.ageeva13@gmail.com

Information about the author:

Sofia F. Ageeva, Student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., 119192, Moscow, Russia; son.ageeva13@gmail.com

Клиническое разнообразие и главные направления медицинской реабилитации дорсопатий шейно-грудной локализации

Е.В. Яковлев^{1,2,3,✉}, vmeda-ev@mail.ru, С.А. Живолупов⁴, Е.Н. Гневыхшев^{2,5}, Е.Е. Ачкасов⁶, Д.Ю. Бутко³, Т.В. Ветрова^{2,7}, А.Т. Давыдов³

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

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

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁵ 3-й военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁷ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики; 190103, Россия, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А

Резюме

Введение. Высокая распространенность и увеличение случаев обращений за медицинской помощью по поводу боли при дорсопатиях определяют актуальность данной проблемы. Среди всех состояний, включенных в исследование расходов на здравоохранение, неспецифические скелетно-мышечные боли в спине занимают первое место в мире. Особое место принадлежит шейно-грудным дорсопатиям (ШГД), которые наиболее распространены в развитых странах и характеризуются разнообразием клинических форм. Комплексный метод лечения ШГД с обязательным использованием немедикаментозных способов терапии, на наш взгляд, является наиболее оптимальным.

Цель. Определить взаимосвязь патогенетической формы ШГД (верификация триггеров боли) и персонифицированной методики лечения пациентов, содержащей комбинацию лекарственной терапии и реабилитационного комплекса физиотерапевтического, психотерапевтического воздействия.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с ШГД. Проводилась оценка неврологического статуса, биомеханические тесты для точной клинической верификации патогенетических форм ШГД. В зависимости от выбора проводимого лечения респонденты стратифицировались на сопоставимые группы. В основную группу вошли пациенты, у которых применяли оригинальную методику, подразумевавшую комбинацию лекарственной терапии, комплекса реабилитационного физиотерапевтического и психотерапевтического воздействия ($n = 155$), в контрольную группу ($n = 65$) – респонденты, получавшие стандартный курс терапии. Статистический анализ включал сравнительную оценку интенсивности болевого синдрома, статико-динамических и рефлекторных нарушений до и после проводимой терапии.

Результаты. Обе методики показали свою эффективность. Оригинальная методика эффективнее уменьшала интенсивность болевого синдрома, снижала частоту рефлекторных нарушений ($p < 0,05$), достоверно уменьшала статико-динамические нарушения во всех подгруппах ($p < 0,05$), тогда как стандартная значимо уменьшала их лишь в подгруппе с неосложненными формами ШГД, не достигая терапевтического эффекта при осложненных случаях.

Заключение. Оригинальная методика терапии пациентов с ШГД подтвердила свою эффективность.

Ключевые слова: дорсопатии, вертеброгенный болевой синдром, статико-динамические расстройства, радикулопатия, восстановительное лечение, медицинская реабилитация, биомеханические тесты

Для цитирования: Яковлев Е.В., Живолупов С.А., Гневыхшев Е.Н., Ачкасов Е.Е., Бутко Д.Ю., Ветрова Т.В., Давыдов А.Т. Клиническое разнообразие и главные направления медицинской реабилитации дорсопатий шейно-грудной локализации. *Медицинский совет.* 2023;17(13):43–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-248>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical diversity and main directions of medical rehabilitation of dorsopathies of cervical-thoracic localization

Evgeny V. Yakovlev^{1,2,3,✉}, vmeda-ev@mail.ru, Sergey A. Zhivolupov⁴, Evgeniy N. Gnevyshev^{2,5}, Evgeny E. Achkasov⁶, Dmitry Yu. Butko³, Tatiana V. Vetrova^{2,7}, Alexei T. Davydov³

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

² Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁵ 3rd Military Hospital of the Russian National Guard Troops; 13, Tsimbalin St., 192171, Russia, St Petersburg

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁷ St Petersburg University of Management Technologies and Economics; 44A, Lermontovsky Ave., 190103, St Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. The high prevalence and increase in cases of seeking medical help for pain in dorsopathies determines the relevance of this problem. Among all the conditions included in the study of health care costs, non-specific musculoskeletal back pain ranks first in the world. A special place belongs to cervicothoracic dorsopathy (CTD), which are most common in developed countries and are characterized by a variety of clinical forms. In our opinion, a comprehensive method of treating CTD with the mandatory use of non-drug methods of therapy is the most optimal.

Aim. Determination of the relationship between the pathogenetic form of CTD (verification of pain triggers) and a personalized method of treating patients, containing a combination of drug therapy and a rehabilitation complex of physiotherapeutic, psychotherapeutic effects.

Materials and methods. Patients with CTD were included in the study. Neurological status assessment and biomechanical tests were carried out for accurate clinical verification of pathogenetic forms of CTD. Depending on the choice of treatment, respondents were stratified into comparable groups. The main group included patients to whom the original technique was applied, which implied a combination of drug therapy, a complex of rehabilitation physiotherapy and psychotherapeutic effects ($n = 155$), the control group ($n = 65$) – respondents who received a standard course of therapy. The statistical analysis included a comparative assessment of the intensity of pain syndrome, static-dynamic and reflex disorders before and after therapy.

Results. Both methods have shown their effectiveness. The original technique more effectively reduced the intensity of pain syndrome, reduced the frequency of reflex disorders ($p < 0.05$), significantly reduced static-dynamic disorders in all subgroups ($p < 0.05$), while the standard significantly reduced them only in the subgroup with uncomplicated forms of CTD, without achieving a therapeutic effect in complicated CTD.

Conclusion. The original method of therapy of patients with HCG has confirmed its effectiveness.

Keywords: dorsopathy, vertebrogenic pain syndrome, static-dynamic disorders, radiculopathy, restorative treatment, medical rehabilitation, biomechanical tests

For citation: Yakovlev E.V., Zhivolupov S.A., Gnevyshev E.N., Achkasov E.E., Butko D.Yu., Vetrova T.V., Davydov A.T. Clinical diversity and main directions of medical rehabilitation of dorsopathies of cervical-thoracic localization. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):43–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-248>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних лет наблюдается постоянное увеличение числа пациентов, предъявляющих жалобы на нарушения функций опорно-двигательного аппарата (ОДА) и позвоночника. Предполагается, что объяснением данной тенденции могут служить значительные изменения образа жизни, происходящие в настоящее время, а также гигиены движения, в особенности режима отдыха после трудовой нагрузки. Социальную значимость данного явления повышает тенденция постоянного увеличения доли трудоспособных пациентов молодого и среднего возраста среди пациентов данного профиля [1].

Представляющая собой одну из самых значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения, боль является индивидуальным неприятным сенсорным и эмоциональным переживанием, связанным или напоминающим то, что связано с повреждением тканей, на которое в той или иной степени влияют биологические, психологические и социальные факторы [2].

Как известно, боль в спине занимает в настоящее время первое место среди неинфекционных заболева-

ний по количеству лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья. До 9% всего взрослого населения в течение года обращается к специалистам по поводу данной жалобы [3].

Из 154 состояний, включенных в исследование расходов на здравоохранение в США за период с 1996 по 2016 г., самыми значимыми были затраты на лечение скелетно-мышечной боли, которые составили 380 млрд долл. в 2016 г. В структуре этих расходов боль в пояснице и шее заняла первое место и составила 134,5 млрд долл. в 2016 г. (Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health Building / Hans Rosling Center – IHME, 2020) [4].

К особенностям боли шейно-грудной локализации можно отнести изменение функций мышц шеи [5–7], нарушения кинестетического чувства [8, 9], снижение variability движений и гибкости туловища [10, 11], а также негативные эмоции и проблемы со сном [12, 13]. Следует отметить и значительное психотравмирующее влияние на личность рецидивирующей боли, с которой сталкивается почти половина взрослого трудоспособного населения, при этом изменяется привычный уклад жизни пациента, его поведение, взаимоотношения с окружающими [14].

Следует отметить сочетание хронической боли с рядом расстройств психического генеза, в частности с депрессивными расстройствами, признаки такого состояния были выявлены у 60% пациентов с хронической болью [15]. Кроме этого, рецидивирующие дорсалгии – предиктор формирования так называемого болевого поведения, дисфункциональных вариантов внутренней картины болезни, психопатологических состояний, что значительно снижает качество жизни пациентов [16], они медленно приспосабливаются к смене социальной обстановки, не могут адаптироваться при возникновении социальных конфликтов. К тому же у пациентов с низкими значениями качества жизни наблюдается снижение точности топической диагностики поражения спинномозговых нервов [17].

При этом становится очевидным, что лечение шейно-грудной дорсопатии (ШГД) должно носить *комплексный характер*, не ограничиваясь лишь применением медикаментозных средств. Рекомендуется обязательное использование немедикаментозных способов терапии и реабилитационных мероприятий с привлечением смежных специалистов, включающих коррекцию образа жизни и питания, применение физических упражнений, физиотерапевтического лечения, а также рациональное использование лекарственных средств [18].

Как свидетельствует практический опыт диагностики и лечения боли, *ни один из отдельно применяющихся методов* как фармакологических, так и нефармакологических интервенций не может превзойти по эффективности *мультидисциплинарный подход*, взаимно потенцирующий совокупно назначенные методы. В таком комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий фармакотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и миорелаксантами будет выполнять основную роль, поскольку позволит достичь временного облегчения болевых симптомов и начать процесс реабилитации; при этом психотерапия поможет скорректировать патогенные, препятствующие выздоровлению представления пациента о природе заболевания, а методики лечебной физкультуры – восстановить нормальный двигательный стереотип, увеличить уровень физической активности, сниженный за счет кинезиофобии [19]. При проведении курса реабилитации необходим первоначальный регресс болевого синдрома с проведением последующей биомеханической коррекции и двигательной терапии [20].

Показано, что физические упражнения в комплексе с краткосрочной психотерапией оказываются достоверно эффективнее, что позволяет рекомендовать сочетанное использование этих методов для реабилитации и профилактики аффективных расстройств, сопутствующих дорсопатиям в неврологии [21].

Терапия боли в шейно-грудном отделе остается нерешенной проблемой медицины из-за отсутствия единых схем эффективного лечения. По мнению исследователей, большинство источников подтверждает эффективность миорелаксантов и НПВП при острой боли, однако при этом по-прежнему недостаточно сведений об эффектив-

ности дополнительных методов лечения [21]. В качестве дополнительного терапевтического модуля предлагается применение проприоцептивной нейромышечной фасилитации; однако требуется ее дальнейшее изучение, сравнение ее эффективности с другими известными методами лечения [22].

Таким образом, только системный подход к решению проблемы ШГД, учитывающий необходимость комплексного воздействия на психологическое и физическое состояние пациента, позволит максимально эффективно в кратчайшие сроки достичь положительного терапевтического результата [23]. При этом использование психологических техник прикладной релаксации позволяет максимально быстро достичь состояния мышечного расслабления, а положительный эффект сохраняется в течение более чем двух лет с момента их применения [24].

Также для лечения ШГД широко используется физиотерапия, включающая воздействия, направленные на коррекцию осанки, массаж, манипуляции на позвоночнике, воздействия теплом и холодом, ультразвук, электрическую и магнитную стимуляцию. И хотя, по мнению О. Есина и др., научных доказательств эффективности немедикаментозных методов терапии пока недостаточно, от их использования отказываться не следует, кроме того, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности физиотерапевтических методов лечения [25]. Потребность в развитии комплексов реабилитации у пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата и позвоночника обусловливается объективными причинами, причем в данном случае комплексность и безопасность реабилитации должны иметь ключевое значение [1]. Для этого необходимо развивать комбинированное терапевтическое воздействие, позволяющее достичь синергетического лечебно-восстановительного эффекта в лечении пациентов с дорсопатией [26].

В связи с вышеизложенным **целью исследования** является определение взаимосвязи патогенетической формы ШГД (верификация триггеров боли) и персонифицированной методики лечения пациентов, содержащей комбинацию лекарственной терапии и реабилитационного комплекса физиотерапевтического, психотерапевтического воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование:

- лица от 18 до 65 лет;
- подтвержденный вертеброгенный болевой синдром шейно-грудной локализации;
- статико-динамические расстройства шейно-грудного отдела позвоночника;
- спондилографические признаки дегенеративных изменений позвоночника.

Критерии исключения из исследования:

- болевой синдром висцерального генеза;
- боль в структуре психопатологического синдрома (пограничные невротические расстройства);

- обострение хронического вертеброгенного болевого синдрома (боли на протяжении 12 нед. и более);
- возраст старше 65 и младше 18 лет;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит;
- аллергические реакции в анамнезе;
- вторично обусловленные дорсалгии (первичные и метастатические опухоли, воспалительные процессы – эпидурит, остеомиелит и др.);
- дисметаболические нарушения (болезнь Педжета и т.д.).

Всего обследованы 220 пациентов с ШГД, которым проводился неврологический осмотр по стандартной методике, тестирование с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), цифровой рейтинговой шкалы, для выявления невропатического компонента боли использовался опросник Pain Detect.

Для верификации источников боли применялись известные биомеханические тесты (пробы) позвоночного столба, а именно:

- тест О'Донахью;
- проба Вальсальвы;
- тест Сото-Холла;
- компрессионный тест Джексона;
- тест давления на плечевой сустав;
- тестирование функций сегментов шейного отдела позвоночника;
- тесты ротации при максимальном сгибании и разгибании головы;
- тест компрессии межпозвонковых отверстий;
- перкуSSIONный тест.

Исследование шейного отдела позвоночного столба включало тестирование ротационных движений шейного отдела позвоночника вправо и влево. При этом изначально пациент находился в положении сидя на стуле с нейтральной позицией головы и шеи (прямое положение головы – 0 градусов) и умеренной экстензией шейного отдела позвоночника. Данный тест применялся у всех респондентов при поступлении с болью в шею для оценки мобильности позвоночно-двигательных сегментов (ПДС). Болезненность и ограничение объема пассивных движений при поворотах головы и шеи с умеренной мягкой фиксацией в конечном положении ротированной головы расценивались нами как рефлекторный мышечно-тонический синдром.

Более жесткая фиксация в шейном отделе позвоночника, возникающая в конце движения, интерпретировалась нами как болевой синдром, обусловленный дегенеративным процессом в ПДС: артроз комбинированных межпозвонковых суставов, спондилез, дегенерация межпозвонковых дисков и др. Если во время теста наблюдалось распространение боли в верхнюю конечность, лопатку, то подозревали осложненные варианты ШГД. Для определения подвижности в нижних шейных ПДС применяли тест при максимальном разгибании в шейном отделе позвоночника (рис. 1), интерпретация данных была идентична предыдущему тесту.

Для определения источника боли в верхних ПДС шейного отдела (особенно в атлантозатылочных суставах)

позвоночника использовался тест ротации головы при максимальном сгибании шеи. Известно, что при максимальной флексии головы и шеи атланто-окципитальные суставы становятся «свободными», деблокированными, а движения ниже второго (осевого) позвонка напротив блокируется. При пассивной ротации в таком положении нагрузка преимущественно распределяется на верхние позвоночно-двигательные сегменты, соответственно на атланто-затылочный и атланто-аксиальный суставы (рис. 2).

Интерпретация результатов исследования была аналогична предыдущему тесту: появление болевых ощущений в конечной точке с жесткой фиксацией в шейном отделе позвоночника свидетельствовало о превалировании дегенеративно-дистрофических изменений в ПДС; чаще всего триггером болевой импульсации были суставы шейного отдела позвоночника и краниовертебрального перехода (рис. 3).

Также для дифференциальной диагностики генераторов боли между рефлекторным мышечным спазмом и дегенеративно-дистрофическими процессами в ПДС применялся тест Сото-Холла (рис. 4). На дистрофическое

● **Рисунок 1.** Максимальное пассивное разгибание в шейном отделе позвоночника для идентификации источника боли

● **Figure 1.** Maximum passive extension in the cervical spine to identify the source of pain



● **Рисунок 2.** Максимальное пассивное сгибание в шейном отделе позвоночника, при котором атлантоокципитальные суставы становятся деблокированными

● **Figure 2.** Maximum passive flexion in the cervical spine, in which the atlant-occipital joints become unblocked



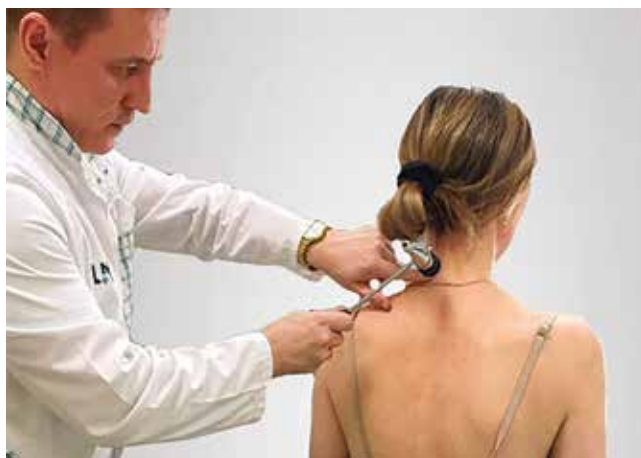
● **Рисунок 3.** Определение триггера боли при ротации в сторону из положения флексии в шейном отделе позвоночника при подозрении остеоартрита в верхних шейных сегментах

● **Figure 3.** Determination of the trigger of pain during rotation to the side from the position of flexion in the cervical spine with suspected osteoarthritis in the upper cervical segments



● **Рисунок 5.** Перкуссионный тест в проекции VII остистого отростка

● **Figure 5.** Percussion test in the VII projection of the spinous process



● **Рисунок 4.** Применение теста Сото-Холла у пациента с дегенеративно-дистрофическим заболеванием шейного отдела позвоночника: появление боли в шее при пассивном сгибании головы по направлению к груди

● **Figure 4.** Application of the Soto-Hall test in a patient with degenerative-dystrophic disease of the cervical spine: the appearance of neck pain with passive bending of the head towards the sternum



● **Рисунок 6.** Демонстрация пробы Вальсальвы при подозрении на фораменозеноз или сужение позвоночного канала

● **Figure 6.** Demonstration of the Valsalva sample in case of suspected foraminal stenosis or narrowing of the spinal canal



и (или) костно-деструктивное поражение шейного отдела позвоночника указывало возникновение боли при пассивном сгибании головы по направлению к груди, в то же время появление боли во время активного сгибания головы исследуемого рассматривалось как мышечно-тоническая реакция скелетной мускулатуры (мышцы и связочный аппарат спины и шеи).

Перкуссионный тест в проекции остистых отростков (рис. 5) позволял определять как фокальные изменения в ПДС (травма и (или) дегенерация в непрерывных соединениях позвоночника, в первую очередь связках), так и вовлечение в патологический процесс межпозвонковых дисков. В последнем случае болевые ощущения при постукивании молоточком носили убиквитарный характер (выходили за пределы зоны перкуссии с распространением боли по ходу спинномозгового корешка).

С целью идентификации нарушения функции в дорзальных мышцах шеи и ПДС осуществлялся тест

О'Донахью, при котором выполнялась пассивная и активная (на сопротивление) латерофлексия шеи и головы в стороны. Появление боли в шейном отделе позвоночника указывало на патологические изменения в межпозвонковых суставах и синдесмозах (связках) позвоночного столба, а боли в шее в момент сопротивления интерпретировались как дисфункция в мышцах шеи.

В случае подозрения на наличие стеноза позвоночного канала, а также на сужение межпозвонковых отверстий вследствие смещения пульпозного ядра за пределы дискового пространства или по причине грибовидной гипертрофии фасеточных суставов применялась проба Вальсальвы. При этом пациент с легким сгибанием головы вперед, взяв большой палец руки в рот, с максимальной силой выдыхал воздух наподобие надувания воздушного шарика (рис. 6). Появление боли в шее или в проекции спинномозгового корешка обусловлено критичным возрастанием внутрипозвоночного давления

во время форсированного выдоха в зоне пораженных ПДС, застойными явлениями венозной крови, развитием асептического нейрогенного воспаления и нарастанием вторичной компрессионной фуникулопатии.

В группе пациентов с осложненными формами ШГД при подозрении на компрессионно-ишемическую радикулопатию (фуникулопатию) последовательно использовали компрессионные тесты, например, тест максимальной компрессии межпозвонковых отверстий. Суть данного теста заключалась в повороте головы в сторону и ее фиксации в крайнем положении с последующей экстензией. Возникновение боли с проекцией в пораженный нервный корешок с высокой степенью указывало на шейную радикулопатию.

● **Рисунок 7.** Фораминальный компрессионный тест Спурлинга – Сквилла с экстензией головы и латерофлексией, который провоцирует появление или усиление чувствительных нарушений в зоне иннервации заинтересованного дерматомы у пациента с радикулопатией

● **Figure 7.** Foraminal Spurling – Scoville compression test with head extension and lateroflexia, which provokes the appearance or intensification of sensitive disorders in the innervation zone of the interested dermatome in a patient with radiculopathy



● **Рисунок 8.** Визуальная оценка статико-динамических расстройств при применении теста Адамса на сгибание вперед

● **Figure 8.** Visual assessment of static-dynamic disorders when applying the Adams forward bending test



Вторым этапом выполнялся компрессионный тест Джексона, который заключался в аксиальной компрессии головы в положении с наклоном в сторону. При этом тест считался положительным при появлении признаков шейной радикулопатии. Если тест был положительным, дополнительно применяли фораминальный компрессионный тест Спурлинга – Сквилла с экстензией головы и латерофлексией (рис. 7) и тест Элвина на растяжение верхних конечностей.

Учитывая тот факт, что грудной отдел позвоночника играет существенную роль в передаче и распределении нагрузки между верхним и нижним отделом человеческого тела, а также, несомненно, имеет анатомо-функциональную взаимосвязь с шейным отделом позвоночника, на этапе оценки неврологического статуса проводилось биомеханическое исследование грудного отдела позвоночника. С целью оценки статико-динамических дисфункций (структурного и функционального сколиоза) использовали тест Адамса на сгибание вперед (рис. 8).

На первом этапе оценивалась разница в длине нижних конечностей, после чего испытуемый, находясь в стойке с разогнутыми и сведенными в коленных суставах нижними конечностями со свободно свисающими вниз руками, выполнял наклон вперед до тех пор, пока верхний отдел туловища не был параллелен поверхности пола (рис. 8).

Далее проводился визуальный осмотр на предмет асимметрии и смещений оси позвоночника (расположение головы не на линии таза, разный уровень расположения плечевых и тазобедренных суставов, лопаток, перекос таза, асимметрия поясницы, выступающая лопатка). Также в рамках скринингового анализа статико-динамических нарушений позвоночника использовали тест для определения кифотической деформации позвоночника в коленно-локтевом положении (рис. 9).

Тестирование для оценки сегментарной функции ПДС в грудном отделе позвоночника подразумевало фиксацию предплечья исследуемого пациента спереди с последующей пальпацией отдельных ПДС грудного

● **Рисунок 9.** Тестирование на выявление кифоза в коленно-локтевой позиции

● **Figure 9.** Testing for the detection of kyphosis in the knee-elbow position



отдела позвоночника во время пассивного разгибания и сгибания туловища, боковых наклонов позвоночника вправо и влево.

Кроме неврологического и нейроортопедического обследования, всем пациентам проводилось рентгенографическое исследование шейного и грудного отдела позвоночника в двух проекциях с функциональными пробами; структурные изменения позвоночника оценивались на основании анализа снимков магнитно-резонансной томографии. В рамках клинических рекомендаций и лекарственной безопасности выполнялись базовые лабораторные исследования: клинический анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов, креатинин, печеночные трансаминазы, электрокардиография, что на этапе оказания первичной медицинской помощи позволяло исключить отраженный (рефлекторный) висцерогенный вид боли при заболеваниях внутренних органов, инфекционные, ревматологические и другие вторичные патологические процессы.

Обобщение полученных результатов позволило идентифицировать осложненные формы ШГД, куда вошли пациенты с компрессионными неврологическими синдромами соответствующей локализации, включавшими шейно-грудную радикулопатию, радикулоишемию и радикуломиелопатию, вегетативно-висцеральные и нейродистрофические симптомокомплексы. К неосложненным патогенетическим формам ШГД относились нейрорефлекторные синдромы, на уровне шейного отдела позвоночника включавшие цервикалгию, цервикокраниалгию и цервикабрахиалгию; на грудном уровне – торакалгию с мышечно-тоническим синдромом.

В зависимости от выбора стратегии лечения респонденты с ШГД были стратифицированы на две сопоставимые группы пациентов. В основную группу вошли пациенты, у которых применяли оригинальную методику комбинированного восстановительного лечебного воздействия ($n = 155$), в контрольную ($n = 65$) – респонденты, получавшие стандартный курс терапии.

Стандартная методика лечения ШГД включала использование общепринятой схемы: центральные миорелаксанты (тизанидин, толперизон и др.), НПВП, вазоактивные лекарственные средства, физиолечение (лазеро- (или) магнитотерапия), витамины группы В, габапентин (прегабалин) и трициклические антидепрессанты.

Оригинальная методика подразумевала комбинацию лекарственной терапии и применение реабилитационного комплекса физиотерапевтического и психотерапевтического воздействия. При этом для купирования острого болевого синдрома (выраженность боли более 8 баллов по ВАШ) в рамках комбинированной терапии применялись импульсные токи (низкочастотная электротерапия). Пластинчатые электроды с гидрофильными прокладками соответствующего размера при этом располагали паравертебрально на уровне C5–Th7 в зоне проекции идентифицированных триггеров боли (продольно, поперечно или диагонально) и фиксировали эластичными бинтами или мешочками с песком (рис. 10). Параметры: силу тока увеличивали постепенно до ощущения выраженной без-

болезненной вибрации (до 15–30 мА). Вид тока подбирали, исходя из выраженности болевого синдрома: чем более выражен болевой синдром (9–10 баллов по ВАШ), тем больше частота модуляции тока в 3 РР (род работы), глубина модуляции – 25–50%, длительность посылок – 1–2 сек, время воздействия 3 и 4 РР (род работы) – 10–15 мин. Количество процедур на курс – 5. Также использовали местно ультрафонофорез мелоксикама (1% гель), при этом наносили гель около 3–5 г паравертебрально. Интенсивность ультразвука – 0,2–0,4–0,6 Вт/см²; продолжительность – 6–8 мин ежедневно. На курс предполагалось проведение 5 процедур.

В стадии стихания обострения при регрессе болевого синдрома до 4–5 баллов подключали ультрафонофорез лидазы (64 Ед.). Интенсивность ультразвука – 0,2–0,4 Вт/см², режим непрерывный, паравертебрально. Продолжительность воздействия – 8–10 мин ежедневно. Курс – до 10 процедур. Также использовали инфракрасное лазерное излучение паравертебрально (методика – контактная). Режим импульсный с частотой 1000–1500 Гц и мощностью в импульсе 6–10 Вт; время воздействия – 5–8 мин ежедневно курсом до 10 процедур.

Пациентам с осложненными формами ШГД в комплексном лечении на 6-й день терапии назначался электрофорез ипидакрина сразу после курса низкочастотной электротерапии и ультрафонофореза с мелоксикамом. При этом анод («+»-электрод) с прокладкой, смоченной 1 мл 0,5%-го раствора ипидакрина, накладывался в паравертебральной зоне в проекции заинтересованного спинномозгового корешка, катод («-»-электрод) с прокладкой, смоченной физиологическим раствором, – ипсилатерально на дистальный отдел верхней конечности. Сила тока – до 10 мА; экспозиция – 10–20 мин; курс – 10 процедур ежедневно.

В медикаментозное лечение входило использование коротким курсом НПВП с умеренной селективностью

● **Рисунок 10.** Применение низкочастотной электротерапии у пациента с дорсопатией шейно-грудной локализации, расположение пластинчатых электродов в паравертебральных зонах

● **Figure 10.** The use of low-frequency electrotherapy in a patient with dorsopathy of cervical-thoracic localization, arrangement of plate electrodes in paravertebral zones



в отношении циклооксигеназы – мелоксикама (оригинальный препарат Мовалис) в дозе 15 мг внутрь во время еды на протяжении 5 дней. Пероральный прием НПВП подключали сразу после окончания курса электрофореза с раствором мелоксикама соответственно на 6-е сутки лечения.

Для модуляции центральных механизмов антиноцицептивной системы через стимуляцию тормозных нейромедиаторов (непротеиногенные аминокислоты – гамма-аминомасляная кислота) на уровне спинного мозга наряду с противовоспалительной терапией с первых дней лечения применяли аминифенилмасляную кислоту – кишечнорастворимые капсулы в дозе 250 мг внутрь 2 раза в сутки (в обед и на ночь) после приема пищи в течение 2 недель.

Методы психотерапевтического воздействия включали применение аутогенной тренировки по методу Шульца (с последующим обучением пациента техникам ее самостоятельного проведения) и метод прикладной релаксации Ларса-Горана Оста. Занятия проводились индивидуально, натошак, частотой 3–4 раза в неделю. Продолжительность сеанса составляла 30–35 мин. Пациента просили принять максимально удобную позу, исключая возникновение статического мышечного напряжения в теле. Разъяснялась цель проводимых действий, заключающаяся в самовнушении в состоянии покоя и мышечного расслабления, что позволяет добиться ослабления либо купирования болезненных ощущений. В процессе проведения тренировки путем контролируемого самовнушения вызывалось ощущение тяжести в теле, приводящее к состоянию мышечной релаксации. Затем пациенту описывались ощущения, которые необходимо было вызвать у себя. В процессе занятий пациент последовательно овладевал упражнениями: вызыванием чувства тяжести, ощущения тепла, регуляции сердечной деятельности, регуляции дыхания, влияния на органы брюшной полости, ощущения прохлады в области лба.

Затем использовалась техника прикладной мышечной релаксации в авторской разработке Ларса-Горана Оста [27], основанная на методе прогрессивной релаксации Э. Джейкобсона. Джейкобсон полагал, что каждая область головного мозга связано функционирует с периферическим нейромускулярным аппаратом, образуя при этом церебронейромускулярный круг [28]. Влияние осуществляется путем расслабления периферического звена данного круга, происходящего вне зависимости от суггестивных, аутосуггестивных или иных видов воздействия, что позволяет отнести данный метод к методам физиологической психокоррекции. В процессе проведения сеанса мышечной релаксации перед пациентом ставилась задача достичь произвольного расслабления поперечнополосатых мышц в состоянии покоя.

На первом этапе проводилось обучение прогрессивной релаксации по методу Джейкобсона, выполнялись следующие упражнения: согнуть руку в локтевом суставе, предельно сильно напрячь мышцы рук с привлечением внимания к возникающим ощущениям, после чего расслабить мышцы с фиксацией внимания на состоянии мышечного расслабления; напрягать мышцы сначала максимально интенсивно с последующим снижением

напряжения, осознавая при этом как незначительные мышечные сокращения, так и состояния полной мышечной расслабленности. Затем предлагалось применять данную технику для расслабления других групп мышц.

Затем (дифференцированная релаксация) перед пациентом ставилась задача расслабления мускулатуры, не участвующей в настоящее время в произвольной деятельности (не участвующей в поддержании тела в вертикальном положении, в положении стоя; мускулатуры, не задействованной в процессе письма или чтения и т. д.). После этого предлагалось отмечать наличие мышечных напряжений в теле при возникновении аффективно окрашенных состояний (страх, тревога и т. д.), уменьшать и в дальнейшем предупреждать их возникновение.

На втором этапе проводилась тренировка по релаксации мышц без предварительного напряжения, в результате чего было необходимо достигать расслабленного состояния в течение 5–7 мин. Далее перед пациентом ставилась задача достигать мышечного расслабления в течение 3–4 мин, используя глубокое дыхание и применяя команды-стимулы – вдохнуть, расслабиться, благодаря чему вырабатывалась ассоциация между командами и мышечной релаксацией. Данная ассоциация позволяла впоследствии достигать расслабления в минимально короткие сроки – около 30 сек.

На финальном этапе отрабатывалась способность к быстрому мышечному расслаблению в стрессовой ситуации при обнаружении ее первых признаков (усиления сердцебиения, учащения дыхания и т. д.). Длительность курса составляла 12–35 дней в зависимости от индивидуальной скорости освоения пациентом предлагаемых релаксационных техник.

Для математико-статистической обработки полученные качественные и количественные показатели были внесены в базу данных с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Статистический анализ включал сравнительную оценку таких параметров, как интенсивность болевого синдрома по ВАШ (от 0 до 10 баллов), статикодинамические и рефлексорные нарушения до и после терапии в группах с осложненными и неосложненными патогенетическими формами ШГД, у которых применялась оригинальная и стандартная методика лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки выраженности болевого синдрома с применением ВАШ приведены в *табл. 1* и отражены на *рис. 11*.

Применение схемы оригинальной методики лечения у пациентов с *неосложненными* формами ШГД привело к уменьшению выраженности боли после курса лечения на 52,54%, в отличие от общепринятой методики лечения, где боли регрессировали на 35,2% ($p < 0,05$). Среднее значение выраженности болевого синдрома после применения оригинальной методики было статистически значимо ниже, чем после применения стандартного способа лечения ($p\_value = 1,72e-06 < 0,05$) (*рис. 12*). Кроме того, после применения оригинальной методики лечения

● **Таблица 1.** Сравнительный анализ значений интенсивности болевого синдрома у пациентов в группах с шейно-грудной дорсопатией до и после лечения

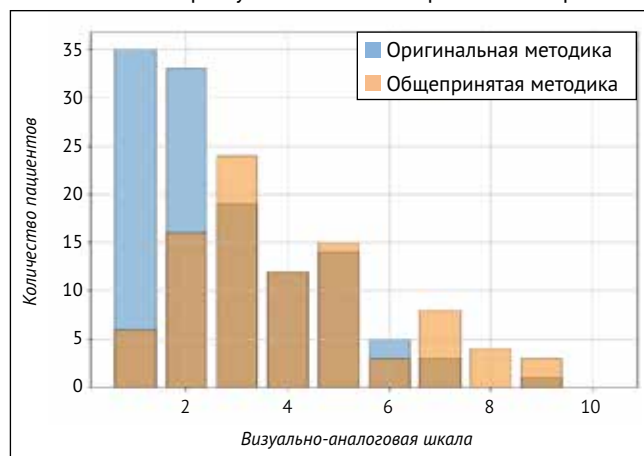
● **Table 1.** Comparative analysis of the intensity of pain syndrome in patients in groups with cervicothoracic dorsopathy before and after treatment

Патогенетическая группа пациентов	Среднее значение интенсивности боли по ВАШ, до/после лечения, баллы	Значимость различий ($p < 0,05$)
Неосложненные формы, оригинальная методика	5,9/2,8	$1,24e-23 < 0,05$
Неосложненные формы, общепринятая методика	6,2/4,02	$1,08e-10 < 0,05$
Осложненные формы, оригинальная методика	8,3/3,99	$2,18e-27 < 0,05$
Осложненные формы, общепринятая методика	8,5/5,9	$4,74e-14 < 0,05$

Примечание. ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

● **Рисунок 12.** Распределение значений уровня болевого синдрома после лечения в группах с неосложненными формами шейно-грудной дорсопатии для разных лечебных методик

● **Figure 12.** Distribution of the values of the pain syndrome level after treatment in groups with uncomplicated forms of cervicothoracic dorsopathy for different therapeutic techniques



Темно-коричневый цвет обозначает область взаимопересечения двух категорий (маркированных групп).

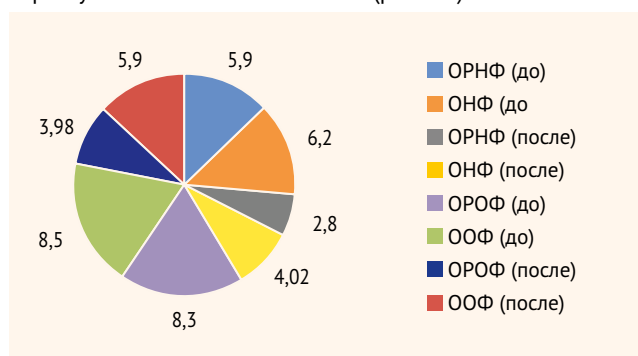
намного меньше пациентов имели выраженность боли высокой градации (от 7 до 9 баллов), чем после применения стандартной терапии ($p < 0,05$).

Использование оригинальной методики лечения в группе пациентов с *осложненными* вариантами ШГД привело к уменьшению выраженности боли на 51,9% в сравнении со стандартной методикой, где боли регрессировали на 30,6% (рис. 13).

Следует отметить статистически значимые различия распределений выборок после лечения у пациентов с осложненными вариантами ШГД при применении различных методик ($p\_value = 2,24e-08 < 0,05$), среднее значение выраженности болевого синдрома после применения оригинальной методики было ниже, чем после применения стандартной. Также после применения оригинальной методики намного меньше пациентов

● **Рисунок 11.** Сравнение выраженности боли по визуальной-аналоговой шкале во всех группах пациентов с шейно-грудной дорсопатией до и после лечения ($p = 220$)

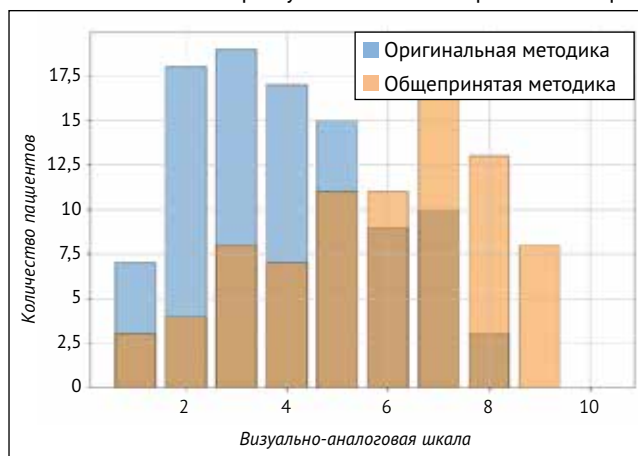
● **Figure 11.** Comparing the severity of pain on a visual analogue scale in all groups of patients with cervicothoracic dorsopathy before and after treatment ($p = 220$)



ОРНФ – оригинальная методика, неосложненные формы; ОРОФ – оригинальная методика, осложненные формы; ОНФ – общепринятая методика, неосложненные формы; ООФ – общепринятая методика, осложненные формы.

● **Рисунок 13.** Распределение значений уровня болевого синдрома после лечения в группах с осложненными формами шейно-грудной дорсопатии для разных лечебных методик

● **Figure 13.** Distribution of the values of the level of pain syndrome after treatment in groups with complicated forms of cervicothoracic dorsopathy for different therapeutic techniques



Темно-коричневый цвет обозначает область взаимопересечения двух категорий (маркированных групп).

имели выраженность боли высокого уровня (от 6 до 9 баллов), чем после применения стандартной терапии ($p < 0,05$) (рис. 14).

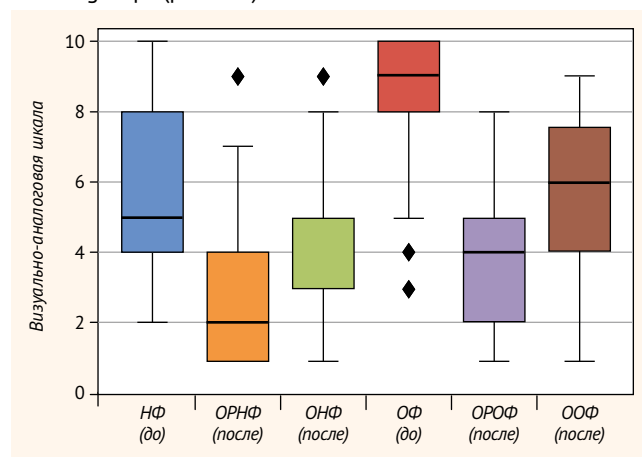
Таким образом, обе вышеописанные методики лечения пациентов с ШГД статистически значимо уменьшали болевой синдром по данным ВАШ. Однако оригинальная методика терапии *эффективнее* приводила к регрессу выраженности болевого синдрома по сравнению со стандартной методикой лечения ($p < 0,05$).

Результаты оценки частоты статико-динамических нарушений до и после лечения приведены в *табл. 2* и отражены на *рис. 15*.

У респондентов с неосложненными формами ШГД, у которых применялась оригинальная методика лечения, снижение частоты статико-динамических нарушений составило 78,9%, а при использовании стандартного лечения –

● **Рисунок 14.** Распределение выраженности болевого синдрома в разных подгруппах ($p < 0,05$)

● **Figure 14.** Distribution of pain syndrome severity in different subgroups ($p < 0,05$)



НФ – неосложненные формы; ОРНФ – оригинальная методика, неосложненные формы; ОНФ – общепринятая методика, неосложненные формы; ОФ – осложненные формы; ОРОФ – оригинальная методика, осложненные формы; ООФ – общепринятая методика, осложненные формы.

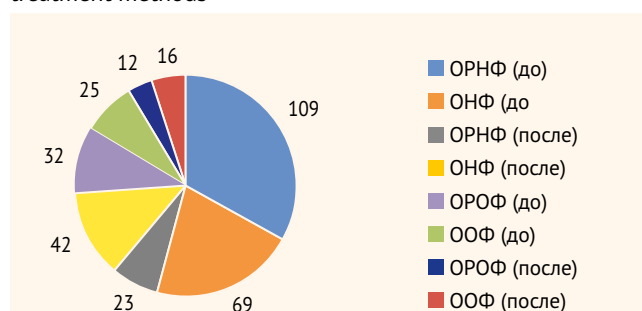
● **Таблица 2.** Частота статико-динамических нарушений в группах шейно-грудной дорсопатии до и после лечения

● **Table 2.** Frequency of static-dynamic disorders in the cervicothoracic dorsopathy groups before and after treatment

Патогенетические формы шейно-грудных дорсопатий, лечебная методика	Частота статико-динамических нарушений (абс. число), до/после лечения, n	Статистическая значимость различий, p
Неосложненные формы, оригинальная методика	109/23	$< 0,05$
Неосложненные формы, общепринятая методика	69/42	$< 0,05$
Осложненные формы, оригинальная методика	32/12	$< 0,05$
Осложненные формы, общепринятая методика	25/16	$> 0,05$

● **Рисунок 15.** Частота статико-динамических нарушений по патогенетическим формам шейно-грудной дорсопатии и методам лечения

● **Figure 15.** Frequency of static-dynamic disorders according to pathogenetic forms of cervicothoracic dorsopathy and treatment methods

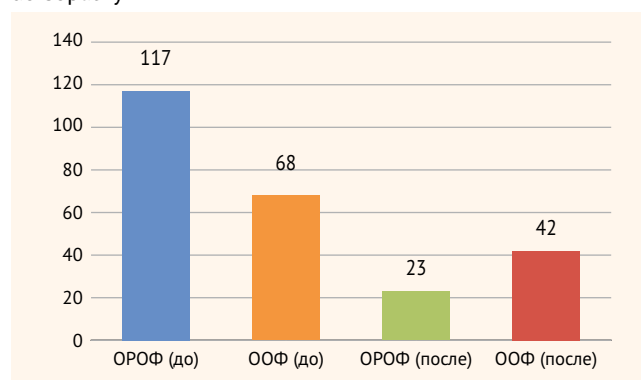


ОРОФ – оригинальная методика, осложненные формы; ОНФ – оригинальная методика, неосложненные формы; ООФ – общепринятая методика, осложненные формы; ООФ – общепринятая методика, неосложненные формы.

лишь 39,13%. У пациентов с осложненными формами ШГД оригинальная схема лечения вызвала снижение частоты нарушений на 62,5%, а стандартная уменьшала частоту данных нарушений на 36%. Следовательно, применение оригинальной методики лечения у пациентов с неосложненными формами ШГД вызвало снижение частоты статико-динамических нарушений на 40% больше, чем стандартная терапия. При этом, хотя обе методики статистически значимо уменьшили статико-динамические нарушения, оригинальная методика продемонстрировала статистически более значимые показатели снижения частоты нарушений статики и динамики в шейно-грудном отделе позвоночника по сравнению со стандартной ($p_{\text{value}} = 2,33 \times 10^{-5} < 0,05$) (рис. 16, 17).

● **Рисунок 16.** Сравнение частоты статико-динамических нарушений при применении оригинальной и стандартной методики до и после лечения при неосложненных формах шейно-грудной дорсопатии

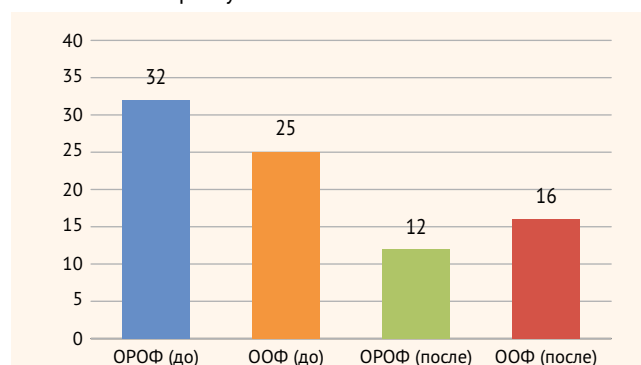
● **Figure 16.** Comparing the frequency of static-dynamic disorders when using the original and standard methods before and after treatment for uncomplicated forms of cervicothoracic dorsopathy



ОРОФ – оригинальная методика, неосложненные формы; ОНФ – общепринятая методика, неосложненные формы.

● **Рисунок 17.** Сравнения частоты статико-динамических нарушений при применении оригинальной и стандартной методики до и после лечения при осложненных формах шейно-грудной дорсопатии

● **Figure 17.** Comparison of the frequency of static-dynamic disorders when using the original and standard methods before and after treatment for complicated forms of cervicothoracic dorsopathy



ОРОФ – оригинальная методика, осложненные формы; ООФ – общепринятая методика, осложненные формы.

Таким образом, оригинальная методика достоверно уменьшила статико-динамические нарушения при обеих формах ШГД ($p < 0,05$), а стандартная значимо уменьшила статико-динамические нарушения только у пациентов с неосложненными формами. Результаты сравнительной оценки рефлекторных расстройств у обследованных пациентов до и после лечения приведены в *табл. 3* и отражены на *рис. 18*.

Как следует из представленных данных, у пациентов с неосложненными формами ШГД после применения оригинальной методики терапии отмечалось статистически значимое ($p\_value = 0,00502 < 0,05$) снижение частоты рефлекторных нарушений на 76,5%, в то же время у пациентов, проходивших лечение по стандартной методике, регресс рефлекторных расстройств был отмечен на 36,4% и не имел статистической значимости ($p\_value = 0,46 > 0,05$) (*рис. 19*).

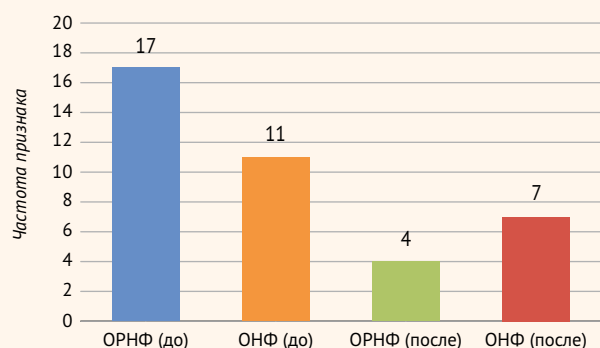
При этом у обследованных лиц с осложненными формами ШГД, у которых лечение осуществлялось с использованием оригинальной схемы лечения, снижение частоты рефлекторных нарушений составило 70,7% ($p\_value = 3,12e-17 < 0,05$), а при применении стандартной – 44,8% ($p\_value = 2,37e-06 < 0,05$) (*рис. 20*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск оптимальных методик восстановительного лечения дорсопатий является актуальной проблемой современной неврологии. При этом наиболее рациональным, по нашему мнению, является индивидуально-ориентированный комплексный подход в лечении пациентов данного профиля, проводимого с учетом патогенетической формы заболевания и соматического статуса, стратификации риска возможных нежелательных явлений в ходе применения как медикаментозной терапии, так и немедикаментозных методов воздействия.

● **Рисунок 19.** Сравнение частоты рефлекторных нарушений у пациентов при применении оригинальной и стандартной методики до и после лечения при неосложненных формах шейно-грудной дорсопатии

● **Figure 19.** Comparing the frequency of reflex disorders in patients using the original and standard methods before and after treatment with uncomplicated forms of cervicothoracic dorsopathy



ОРНФ – оригинальная методика, неосложненные формы; ОНФ – общепринятая методика, неосложненные формы.

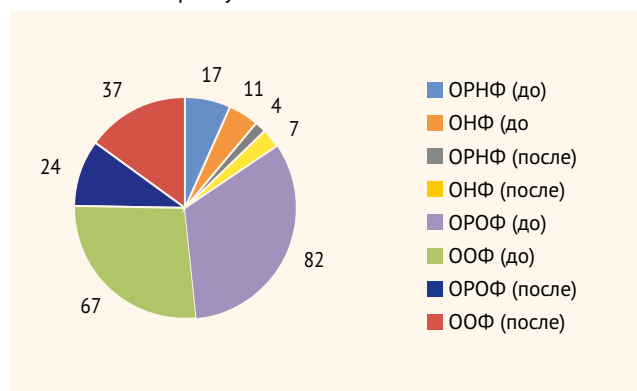
● **Таблица 3.** Сравнительная оценка рефлекторных расстройств у пациентов с шейно-грудной дорсопатией

● **Table 3.** Comparative assessment of reflex disorders in patients with cervicothoracic dorsopathy

Патогенетические формы шейно-грудных дорсопатий, лечебная методика	Частота рефлекторных расстройств (абс. число), до/после лечения, n
Неосложненные формы, оригинальная методика	17/4
Неосложненные формы, общепринятая методика	11/7
Осложненные формы, оригинальная методика	82/24
Осложненные формы, общепринятая методика	67/37

● **Рисунок 18.** Частота рефлекторных нарушений по формам шейно-грудной дорсопатии и методикам лечения

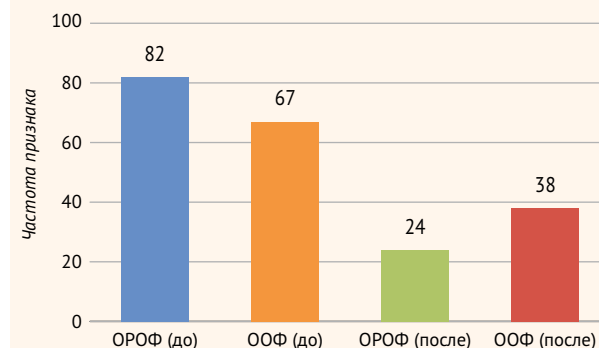
● **Figure 18.** Frequency of reflex disorders by forms of cervicothoracic dorsopathy and treatment methods



ОРНФ – оригинальная методика, неосложненные формы; ОРОФ – оригинальная методика, осложненные формы; ОНФ – общепринятая методика, неосложненные формы; ООФ – общепринятая методика, осложненные формы.

● **Рисунок 20.** Сравнение частоты рефлекторных нарушений в группах при применении оригинальной и общепринятой методики до и после лечения при осложненных патогенетических формах шейно-грудной дорсопатии

● **Figure 20.** Comparing the frequency of reflex disorders in groups when using the original and generally accepted methods before and after treatment with complicated pathogenetic forms of cervicothoracic dorsopathy



ОРОФ – оригинальная методика, осложненные формы; ООФ – общепринятая методика, осложненные формы.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применяемые в настоящее время методики позволяют эффективно снизить у пациентов не только интенсивность болевого синдрома, но и другие симптомы дорсопатий (например, частоту рефлекторных нарушений). Данный факт подтверждается полученными нами результатами: обе описанные выше методики лечения пациентов с ШГД статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшили интенсивность болевого синдрома, а также снизили частоту рефлекторных нарушений. Однако применение оригинальной методики комплексной терапии пациентов значительно *эффективнее* приводит к снижению как выраженности болевого синдрома, так и частоты рефлекторных нарушений в сравнении с применением стандартной методики лечения ($p < 0,05$).

Кроме этого, только примененная нами оригинальная методика позволила достоверно уменьшить статико-динамические нарушения у пациентов с осложненными и неосложненными формами ШГД ($p < 0,05$). При этом стандартная методика лечения продемонстрировала зна-

чимое уменьшение статико-динамических нарушений только у пациентов с неосложненными формами ШГД, в то время как у лиц с осложненными формами заболевания такой эффект достигнут не был.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенные данные, следует сделать вывод о возможности и обоснованности применения оригинальной комплексной методики в практике лечения ШГД как подтвердившей свою эффективность в нашей работе. Однако целесообразно проведение дальнейших исследований, особенно с применением экспериментальных моделей, которые позволят на микроскопическом уровне определить механизмы формирования симптомокомплекса дорсопатий для определения потенциальных мишеней рациональной терапии пациентов данного профиля.

Поступила / Received 27.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2023

Принята в печать / Accepted 26.05.2023



Список литературы / References

1. Комаров А.Н. Комплексная терапия спондилоартроза в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2022;(5):21–24. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kompleksnaya_terapiya_spondiloartroza_v_reabilitacii_pacientov_s_dorsopatiyami_v_meghpriustupnyy_period_s_primeneniyem_step-terapii_posledovatelynymi_formami_hondroitina_sulyfata/. Komarov A.N. Complex therapy of spondyloarthrosis during rehabilitation of patients with dorsopathies in the attack-free interval using step therapy with serial forms of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2022;(5):21–24. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kompleksnaya_terapiya_spondiloartroza_v_reabilitacii_pacientov_s_dorsopatiyami_v_meghpriustupnyy_period_s_primeneniyem_step-terapii_posledovatelynymi_formami_hondroitina_sulyfata/.
2. Яковлев Е.В., Гневышев Е.Н., Живолупов С.А., Смирнов А.А., Живолупова Ю.А., Ерисковская А.И., Овсепьян А.Л. Оценка терапевтической эффективности оригинального и дженерического мелоксикама в лечении острой боли в шее. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):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. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(21-1):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-25-33>.
3. 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). *Медицинский совет*. 2022;(23):68–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-68-77>. 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). *Meditinskiy Sovet*. 2022;(23):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-68-77>.
4. Dieleman J.L., Cao J., Chapin A., Chen C., Li Z., Liu A. et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996–2016. *JAMA*. 2020;323(9):863–884. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>.
5. Castelein B., Cools A., Parlevliet T., Cagnie B. Are chronic neck pain, scapular dyskinesis and altered scapulothoracic muscle activity interrelated?: A case-control study with surface and fine-wire EMG. *J Electromyogr Kinesiol*. 2016;31:136–143. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2016.10.008>.
6. Christensen S.W., Hirata R.P., Graven-Nielsen T. Altered pain sensitivity and axio-scapular muscle activity in neck pain patients compared with healthy controls. *Eur J Pain*. 2017;21(10):1763–1771. <https://doi.org/10.1002/ejp.1088>.
7. Falla D. Unravelling the complexity of muscle impairment in chronic neck pain. *Man Ther*. 2004;9(3):125–133. <https://doi.org/10.1016/j.math.2004.05.005>.
8. De Vries J., Ischebeck B.K., Voogt L.P., van der Geest J.N., Janssen M., Frens M.A., Kleinrensink G.J. Joint position sense error in people with neck pain: A systematic review. *Man Ther*. 2015;20(6):736–744. <https://doi.org/10.1016/j.math.2015.04.015>.
9. Stanton T.R., Leake H.B., Chalmers K.J., Moseley G.L. Evidence of Impaired Proprioception in Chronic, Idiopathic Neck Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2016;96(6):876–887. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150241>.
10. Al Sultan F., De Nunzio A.M., Rushton A., Heneghan N.R., Falla D. Variability of neck and trunk movement during single- and dual-task gait in people with chronic neck pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020;72:31–36. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.11.019>.
11. Falla D., Gizzi L., Parsa H., Dieterich A., Petzke F. People With Chronic Neck Pain Walk With a Stiffer Spine. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(4):268–277. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.6768>.
12. Liu F., Fang T., Zhou F., Zhao M., Chen M., You J. et al. Association of Depression/Anxiety Symptoms with Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Literature in China. *Pain Res Manag*. 2018;3259431. <https://doi.org/10.1155/2018/3259431>.
13. Park S.J., Lee R., Yoon D.M., Yoon K.B., Kim K., Kim S.H. Factors associated with increased risk for pain catastrophizing in patients with chronic neck pain: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4698. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004698>.
14. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A., Denberg T.D., Barry M.J. et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
15. Roughan W.H., Campos A.I., García-Marín L.M., Cuéllar-Partida G., Lupton M.K., Hickie I.B. et al. Comorbid Chronic Pain and Depression: Shared Risk Factors and Differential Antidepressant Effectiveness. *Front Psychiatry*. 2021;12:643609. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.643609>.
16. Hadi M.A., McHugh G.A., Closs S.J. Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *J Patient Exp*. 2019;6(2):133–141. <https://doi.org/10.1177/2374373518786013>.
17. Чехонацкий А.А., Николенько В.Н., Шоломов И.И., Чехонацкий В.А., Гридин Л.А. Влияние эмоционального статуса и качества жизни больных с грыжами дисков шейного отдела позвоночника на точность топической диагностики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):30–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-30-35>. Chekhonatsky A.A., Nikolenko V.N., Sholomov I.I., Chekhonatsky V.A., Gridin L.A. Influence of emotional status and quality of life in patients with cervical disc herniation on the accuracy of topical diagnosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-30-35>.
18. Верткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кнорринг Г.Ю., Мартынов А.И. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации). *Терапия*. 2018;(2):8–17. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36103>. Vertkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L., Parfenov V.A., Yakhno N.N., Knorrin G.Yu., Martynov A.I. Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (Clinical recommendations). *Therapy*. 2018;(2):8–17. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/36103>.
19. Баринин А.Н., Рожков Д.О., Махинов К.А. Лечение неспецифической боли в спине. *РМЖ*. 2017;(21):1553–1560. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/133/1553-1560.pdf>.

- Barinov A.N., Rozhkov D.O., Makhinov K.A. Treatment of nonspecific back pain. *RMJ*. 2017;(21):1553–1560. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/133/1553-1560.pdf>.
20. Задорина-Негода Г.Н., Ачкасов Е.Е. Особенности комплексной физической терапии при реабилитации пациентов с неспецифической болью в спине. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(2):94–103. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-2-94-103>. Zadorina-Negoda G.N., Achkasov E.E. Aspects of complex physical therapy in rehabilitation of patients with non-specific back pain. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;20(2):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-2-94-103>.
 21. Шевцов С.А., Смекалкина Л.В., Лукоянов А.В., Безобразов С.Л., Гольцов А.В. Лечебная физкультура и психотерапия расстройств адаптации при дорсопатиях. В: Иванова Н.Л., Козырева О.В. (ред.). *Лечебная физическая культура: достижения и перспективы развития: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 27–28 мая 2015 г.* М.: Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма; 2015. С. 184–185. Режим доступа: https://lfk.sportedu.ru/sites/lfk.sportedu.ru/files/sbornik_konf_lfk_1.06.2015_0.pdf?ysclid=lfpyesq9819017051. Shevtsov S.A., Smekalkina L.V., Lukoyanov A.V., Bezobrazov S.L., Goltsov A.V. Physiotherapy exercises and psychotherapy of adaptation disorders in dorsopathies. In: Ivanova N.L., Kozyreva O.V. (eds.). *Therapeutic Physical Culture: Achievements and Development Prospects: Materials of the 4th All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, Moscow, May 27–28, 2015*. Moscow: Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism; 2015, pp. 184–185. (In Russ.) Available at: https://lfk.sportedu.ru/sites/lfk.sportedu.ru/files/sbornik_konf_lfk_1.06.2015_0.pdf?ysclid=lfpyesq9819017051.
 22. Шимарова О.В., Малаховский В.В., Зилов В.Г. Значение методов нейромышечной активации постуральных мышц шеи в реабилитации больных с цервикальным миофасциальным болевым синдромом. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;96(2):49–53. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-96-2-49-53>. Shimarova O.V., Malakhovskiy V.V., Zilov V.G. Neuromuscular activation of postural neck muscles methods significance in rehabilitation of patients with cervical myofascial pain syndrome. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;96(2):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-96-2-49-53>.
 23. Ветрова Т.В. Роль техники прикладной релаксации в проведении комплексной психологической коррекции тревожности. В: *Психофизиологические и медико-социальные аспекты прикладных научных исследований: сборник трудов конференции, Санкт-Петербург, 26 апреля 2022 г.* СПб.: Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 2022. С. 18–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48724065&pf=1>. 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: Proceedings of the Conference, St Petersburg, April 26, 2022*. St Petersburg: University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 2022, pp. 18–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48724065&pf=1>.
 24. Ветрова Т.В., Яковлев Е.В., Леонтьев О.В., Гневывшев Е.Н. Использование метода прикладной релаксации в коррекции психологического состояния лиц, испытывающих воздействие неблагоприятных факторов труда. В: *Современные медико-психологические проблемы адаптации к экстремальным условиям: сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 26–27 декабря 2022 г.* СПб.: Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 2022. С. 9–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50118502>. Vetrova T.V., Yakovlev E.V., Leontiev O.V., Gnevyshev E.N. The use of the method of applied relaxation in the correction of the psychological state of persons exposed to adverse labor factors. In: *Modern Medical and Psychological Problems of Adaptation to Extreme Conditions: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, St Petersburg, December 26–27, 2022*. St Petersburg: University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 2022, pp. 9–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50118502>.
 25. Есин О., Есин Р., Наприенко М. Боль: лечение и профилактика. *Врач*. 2011;(7):43–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16714979>. Esin O., Esin R., Naprienko M. Pain: treatment and prevention. *Vrach*. 2011;(7):43–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16714979>.
 26. Яковлев Е.В., Леонтьев О.В., Ветрова Т.В., Гневывшев Е.Н., Сорокин Н.В. Применение комплексной методики медицинской реабилитации в лечении дорсопатий. В: *Современные неврологические и социально-психологические аспекты медицинской реабилитации: сборник трудов конференции, Санкт-Петербург, 24 апреля 2023 г.* СПб.: Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 2023. С. 4–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53695122>. Yakovlev E.V., Leontiev O.V., Vetrova T.V., Gnevyshev E.N., Sorokin N.V. Application of complex methods of medical rehabilitation in the treatment of dorsopathies. In: *Modern neurological and socio-psychological aspects of medical rehabilitation: Modern Neurological and Socio-Psychological Aspects of Medical Rehabilitation: Conference Proceedings, St Petersburg, April 24, 2023*. St Petersburg: University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 2023, pp. 4–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=53695122>.
 27. Ost L.G. Applied relaxation: description of a coping technique and review of controlled studies. *Behav Res Ther*. 1987;25(5):397–409. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(87\)90017-9](https://doi.org/10.1016/0005-7967(87)90017-9).
 28. Jacobson E. *Progressive Relaxation*. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1938. 493 p.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Evgeny E. Achkasov, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov
 Study concept and design – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Evgeny E. Achkasov, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov
 Text development – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Dmitry Yu. Butko, Tatiana V. Vetrova
 Collection and processing of material – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Evgeniy N. Gnevyshev, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov
 Literature review – Evgeny V. Yakovlev, Sergey A. Zhivolupov, Dmitry Yu. Butko, Alexei T. Davydov, Tatiana V. Vetrova
 Translation into English – Evgeny V. Yakovlev, Tatiana V. Vetrova
 Material analysis – Evgeny V. Yakovlev, Alexei T. Davydov, Tatiana V. Vetrova, Evgeniy N. Gnevyshev
 Editing – Evgeny V. Yakovlev, Evgeny E. Achkasov, Alexei T. Davydov, 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 амбулаторно-поликлиническим отделением №2, врач-невролог высшей категории, Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; заведующий кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; vmada-ev@mail.ru

Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>; peroslava@yandex.ru
Гневыхев Евгений Николаевич, к.м.н., начальник неврологического отделения, 3-й военный госпиталь войск национальной гвардии РФ; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 13; доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9671-462X>; evg-gnevyshev@yandex.ru

Ачкасов Евгений Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>; 2215.g23@rambler.ru

Бутко Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>; prof.butko@mail.ru

Ветрова Татьяна Вячеславовна, к.психол.н., доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии Университета при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; доцент кафедры педагогики и психологии Института гуманитарных и социальных наук, Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики; 190103, Россия, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А; <https://orcid.org/0000-0001-7446-5060>; doretat@rambler.ru

Давыдов Алексей Трофимович, д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1732-2041>; alexdoctor@inbox.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Outpatient Department No. 2, Neurologist of the Highest Category, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121; Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8435-7562>; vmeda-ev@mail.ru

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

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

Evgeny E. Achkasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>; 2215.g23@rambler.ru

Dmitry Yu. Butko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>; prof.butko@mail.ru

Tatiana V. Vetrova, Cand. Sci. (Psychol.), Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology of the University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor, Department of Pedagogy and Psychology, Institute for the Humanities and Social Sciences, St Petersburg University of Management Technologies and Economics; 44A, Lermontovsky Ave., 190103, St Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7446-5060>; doretat@rambler.ru

Alexei T. Davydov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1732-2041>; alexdoctor@inbox.ru

Анализ когнитивных характеристик у пациентов с артериальной гипертензией в среднем и пожилом возрасте

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

А.С. Нелюбина, <https://orcid.org/0000-0001-6449-8811>, nelubina-anna@mail.ru

Б.Г. Драницына, <https://orcid.org/0000-0003-3094-0338>, dranibibi@gmail.com

Л.А. Капустина, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, ludakapustina@mail.ru

Д.Б. Устарбекова, <https://orcid.org/0000-0002-3184-6397>, diana.ust@gmail.com

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

Резюме

Введение. Изучение спектра нейрокогнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с целью создания эффективной лечебной и реабилитационной стратегии является актуальным направлением современной медицины.

Цель. Изучить нейропсихологические характеристики у пациентов с АГ в среднем и пожилом возрасте.

Материалы и методы. Обследовано 357 пациентов среднего и пожилого возраста с АГ. Всем пациентам проведено нейропсихологическое обследование: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), тест таблицы Шульте, тест вербальных ассоциаций, тест слежения (Trail Making Test – TMT), самоопросник астении (MFI-20), тест Ридера в адаптации О. Копиной, опросник на уровень жизненного истощения, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Результаты. Анализ результатов общего нейропсихологического тестирования показал отклонение от референсных значений у большинства участников. В тесте Шульте отмечено увеличение времени выполнения у 50% пациентов пожилого и у 21% среднего возраста; в тесте TMT: увеличение времени выполнения части А – у 88% пациентов пожилого возраста и 58% пациентов среднего возраста, части В – у 97 и 88% пациентов соответственно. MoCa-тест продемонстрировал выраженные когнитивные нарушения у 16% пациентов среднего возраста и у 35% пациентов пожилого. Более 97% пациентов пожилого и 88% среднего возраста показали высокий уровень астении в тесте MFI-20; жизненное истощение отмечено у 56 и 45%, а тревога и депрессия – более чем у 50% пациентов пожилого и 35% среднего возраста соответственно.

Заключение. В изучаемых группах пациентов с АГ отмечается снижение интегрального показателя когнитивных функций, а также изменения показателей в тестах, характеризующих состояние управляющих функций, внимания, скорости мыслительных процессов и семантической памяти, при этом более выраженные отклонения отмечались у лиц пожилого возраста. Описанные когнитивные нарушения сочетались с высоким уровнем психоэмоционального напряжения, тревожности, депрессии и астении.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, нейропсихологическое тестирование, исполнительные функции, концентрация внимания, память

Благодарности. Исследование проведено в рамках научной работы «Разработка программно-аппаратного комплекса для реабилитации пациентов с когнитивными и моторными нарушениями различной природы на основе мультимодальной биологической обратной связи», выполняемой в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России в соответствии с государственным заданием Минздрава России № 123020600127-4 (2023–2025 гг.).

Для цитирования: Шишкова В.Н., Нелюбина А.С., Драницына Б.Г., Капустина Л.А., Устарбекова Д.Б. Анализ когнитивных характеристик у пациентов с артериальной гипертензией в среднем и пожилом возрасте. *Медицинский совет*. 2023;17(13):57–64. <https://doi.org/10.21518/ms2023-207>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of cognitive characteristics in patients with arterial hypertension in middle and old age

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

Anna S. Nelyubina, <https://orcid.org/0000-0001-6449-8811>, nelubina-anna@mail.ru

Bibigul G. Dranitsyna, <https://orcid.org/0000-0003-3094-0338>, dranibibi@gmail.com

Lyudmila A. Kapustina, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, ludakapustina@mail.ru

Diana B. Ustarbekova, <https://orcid.org/0000-0002-3184-6397>, diana.ust@gmail.com

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

Abstract

Introduction. The study of the spectrum of neurocognitive disorders in patients with arterial hypertension (AH) in order to create an effective therapeutic and rehabilitation strategy is an urgent direction of modern medicine.

Aim. To study neuropsychological characteristics in patients with hypertension in middle and old age.

Materials and methods. 357 middle-aged and elderly patients with hypertension were examined. All patients underwent neuropsychological examination: Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA test), Schulte Table Test, Verbal Association Test, Trail Making Test (TMT), Asthenia Self-questionnaire (MFI-20), O. Kopina Reader Adaptation Test, questionnaire on the level of life exhaustion, hospital anxiety scale and depression (HADS).

Results. The analysis of the results of general neuropsychological testing showed a deviation from the reference values in the majority of participants. In the Schulte test, an increase in execution time was noted in 50% of elderly patients and in 21% of middle-aged patients. In the TMT test: an increase in the execution time of part A – in 88% of elderly patients and 58% of middle-aged patients, part B – in 97 and 88% of patients, respectively. The MoCA test demonstrated pronounced cognitive impairment in 16% of middle-aged patients and in 35% of elderly patients. More than 97% of elderly and 88% of middle-aged patients showed a high level of asthenia in the MFI-20 test; life exhaustion was noted in 56 and 45%, and anxiety and depression in more than 50% of elderly and 35% of middle-aged patients, respectively.

Conclusion. In the studied groups of patients with hypertension, there was a decrease in the integral index of cognitive functions, as well as changes in indicators in tests characterizing the state of control functions, attention, speed of thought processes and semantic memory, while more pronounced deviations were noted in the elderly. The described cognitive impairments were combined with a high level of psychoemotional tension, anxiety, depression and asthenia.

Keywords: cognitive impairment, arterial hypertension, neuropsychological testing, executive functions, concentration of attention, memory

Acknowledgments. The study was carried out as part of the scientific work “Development of a software and hardware complex for the rehabilitation of patients with cognitive and motor impairments of various nature based on multimodal biofeedback”, carried out at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine under the state assignment of Ministry of Health of Russia No. 123020600127-4 (2023–2025).

For citation: Shishkova V.N., Nelyubina A.S., Dranitsyna B.G., Kapustina L.A., Ustarbekova D.B. Analysis of cognitive characteristics in patients with arterial hypertension in middle and old age. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-207>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) во всем мире составляет около 30%; в нашей стране, согласно опубликованным в 2019 г. данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, – более 44% [1, 2]. Известно, что распространенность АГ значительно увеличивается с возрастом человека: так, у пожилых лиц этот показатель достигает 70% в сравнении с лицами среднего возраста, у которых распространенность АГ составляет чуть более 30% [3]. Согласно недавно опубликованному анализу объединенных результатов 123 исследований из разных стран, показатель распространенности АГ в среднем возрасте за последнее время несколько увеличился и составил более 50% [4]. Таким образом, уже в среднем возрасте частота возникновения АГ достигает внушительных показателей, что не может не сказаться на возрастании связанных с АГ рисков, учитывая, что даже среди лиц, получающих антигипертензивную терапию, достижение целевых значений артериального давления (АД) составляет менее 50% [2].

Известно, что повышение АД является значимым модифицируемым фактором риска развития нарушения когнитивных функций вплоть до деменции [5]. Согласно мнению экспертов, когнитивные и сопутствующие им психоэмоциональные нарушения являются основным клини-

ческим проявлением поражения головного мозга как органа-мишени неконтролируемой АГ [6–10]. В представленных недавно результатах метаанализа 209 проспективных клинических исследований было показано, что повышенный уровень АД в среднем и молодом возрасте увеличивает риски развития когнитивных нарушений в пожилом и старческом возрасте более чем в 1,5 раза [11]. Таким образом, именно пациенты среднего возраста представляют собой, с одной стороны, наиболее уязвимую категорию лиц в плане дальнейшего развития осложнений, с другой – наиболее перспективную группу в плане проведения ранней диагностики и профилактических мероприятий в отношении снижения когнитивных функций. Следует отметить, что проведенные ранее исследования, посвященные данной проблеме, в большинстве своем были сосредоточены на изучении когнитивных нарушений у пациентов АГ пожилого и старческого возраста, поэтому состояние когнитивных функций у больных АГ среднего возраста почти не изучалось, за исключением некоторых небольших по численности работ [11, 12].

Принимая во внимание все факторы влияния возраста пациентов с АГ на развитие нарушений в когнитивной и психоэмоциональной сфере и взаимосвязи между ними, **целью** настоящего исследования является изучение особенностей нейропсихологических характеристик у пациентов с АГ среднего и пожилого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходно были обследованы 508 пациентов с АГ, обратившихся в течение 2022 г. в амбулаторные и стационарные подразделения Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (ФГБУ НМИЦ ТПМ), соответствовавшие следующим *критериям включения*:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет;
- имеющие АГ;
- подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения:

- установленный диагноз деменции;
- установленный диагноз алкогольной или наркотической зависимости;
- установленное иное психическое заболевание;
- отсутствие вербальной коммуникации с пациентом;
- прогрессирующее онкологическое заболевание;
- перенесенный инсульт;
- черепно-мозговая травма в анамнезе.

Всем включенным в исследование участникам было проведено клиническое обследование:

- анализ жалоб и анамнеза, в том числе семейного;
- оценка общего состояния;
- выявление наличия вредных привычек;
- измерение АД;
- анализ антропометрических параметров: рост, масса тела, индекс массы тела;
- выявление возможных обратимых факторов риска развития когнитивных нарушений;

Также всем включенным в исследование проводилось нейропсихологическое тестирование, которое включало следующие тесты:

- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест);
- таблицы Шульте;
- тест вербальных ассоциаций (категориальные ассоциации);
- тест слежения (Trail Making Test – TMT);
- самоопросник астении (Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20);
- тест на уровень стресса (тест Ридера в адаптации О. Копиной);
- опросник на уровень жизненного истощения (The Maastricht Questionnaire);
- госпитальная шкала тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – определяла наличие тревоги и депрессии.

Статистическая обработка полученных данных производилась в программе IBM SPSS Statistics 20.0. Полученные данные представлены следующим образом: номинальные и категориальные данные – n/f, где n – абсолютное число, f – доля (частота), 95% доверительный интервал для долей рассчитан по методу Уилсона, количественные данные представлены в виде Me [Q₂₅; Q₇₅], где Me – медиана (Median), Q₂₅ – 25-й процентиль, Q₇₅ – 75-й процентиль. Для сравнения частот и долей использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, точный

критерий Фишера, для таблиц сопряженности 2 × 3 – критерий χ^2 Пирсона. Количественные данные анализировались с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. При проведении корреляционного анализа использовался критерий ранговой корреляции Кендалла τ_b . Интерпретация полученных значений статистических критериев силы взаимосвязи осуществлялась согласно рекомендациям Rea & Parker.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно в исследовании приняли участие 508 пациентов, обратившихся в амбулаторные и стационарные подразделения ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России. Для выделения групп пациентов среднего и пожилого возраста согласно критериям Всемирной организации здравоохранения было проведено распределение по возрастам всех включенных пациентов (*табл. 1*).

Как видно из представленных данных, группы пациентов среднего (45–59 лет) и пожилого (60–74 года) возраста составили большую часть (n = 357) включенных в исследование. Основные клинические и демографические характеристики пациентов среднего и пожилого возраста представлены в *табл. 2*.

Согласно представленным данным, группа пациентов пожилого возраста отличалась от группы пациентов среднего возраста меньшим числом женщин, а также более низкими значениями роста и массы тела при равнозначных индексах массы тела. Из клинических аспектов обращают на себя внимание значимые различия между группами пациентов среднего и пожилого возраста в долях традиционных сосудистых, а также новых инфекционных факторов риска (COVID-19) развития когнитивных и психоэмоциональных нарушений. Так, в группе участников исследования пожилого возраста отмечена большая частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний – 40%, перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) менее чем за 6 мес. до включения в настоящее исследование – 74%, а также заболеваний опорно-двигательной системы – 6%.

Результаты нейропсихологического тестирования участников исследования обеих групп представлены в *табл. 3*. Оценка распределения нарушений по степени выраженности когнитивного дефекта и психоэмоциональных нарушений показана в *табл. 4*.

● **Таблица 1.** Распределение по возрастным группам пациентов, принимавших участие в исследовании

● **Table 1.** Distribution by age groups patients participated in the study

Возраст, лет	Количество, n/f	95% ДИ
20–44	51/0,100	(0,077; 0,130)
45–59	99/0,195	(0,163; 0,232)
60–74	258/0,508	(0,465; 0,551)
75 и старше	100/0,197	(0,165; 0,234)
Всего	508/100,0	–

Примечание. 95% ДИ (доверительный интервал) для долей рассчитан по методу Уилсона.

● **Таблица 2.** Клинико-антропометрические данные пациентов, принимавших участие в исследовании

● **Table 2.** Clinical and anthropometric data of patients participated in the study

Показатель	Группа по возрасту		p
	45–59 лет (n = 99)	60–74 года (n = 258)	
Пол, n/f: • женщины; • мужчины	57/0,576 43/0,434	113/0,438 145/0,562	0,034*
Рост, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], см	175 [169; 180]	174 [162; 179]	0,048**
Масса тела, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], кг	87 [80; 95]	84 [77; 94]	0,011**
Индекс массы тела, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], кг/м ²	28,4 [26,0; 33,3]	28,9 [26,2; 32,2]	0,499**
Систолическое артериальное давление, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мм рт. ст.	152 [137; 166]	150 [143; 158]	0,963**
Диастолическое артериальное давление, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мм рт. ст.	86 [81; 90]	85 [80; 90]	0,949**
Холестерин, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], ммоль/л	5,20 [4,45; 5,75]	4,90 [4,10; 5,50]	0,377**
Сахарный диабет, n/f: • нет; • есть	58/0,586 41/0,414	157/0,609 101/0,391	0,787*
Курение, n/f: • нет; • да	55/0,556 44/0,444	156/0,605 102/395	0,469*
Индекс массы тела, n/f: • 18,5–24,9; • 25,0–29,9; • 30,0–34,9; • >35,0	19/0,192 37/0,374 30/0,303 13/0,131	47/0,182 113/0,439 61/0,236 37/0,143	0,561***
Сердечно-сосудистые заболевания (ХСН, ИБС, ФП), n/f	27/0,272	104/0,403	0,031*
Гастроэнтерологические заболевания, n/f	13/0,131	34/0,132	0,871*
Патология опорно-двигательной системы, n/f	1/0,010	15/0,058	0,046****
Перенесенный COVID-19, n/f: • нет; • да	44/0,444 55/0,556	67/0,260 191/0,740	0,002*

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий.

* Критерий χ^2 Пирсона.

** U-критерий Манна – Уитни.

*** Критерий χ^2 Пирсона.

**** Точный критерий Фишера.

Согласно данным, полученным в результате проведенного нейропсихологического обследования, большинство использованных методик продемонстрировали отклонение от референсных значений у основной части участников обеих возрастных групп. Между результатами двух групп были выявлены достоверные различия в показателях следующих тестов: таблицы Шульте, тест вербальных

● **Таблица 3.** Результаты нейропсихологического исследования, Me [Q₂₅; Q₇₅]

● **Table 3.** Results of neuropsychological research, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Группа по возрасту		p
	45–59 лет	60–74 года	
Опросник на уровень жизненного истощения, баллы	5 [2; 8]	6 [4; 8]	<0,001
Тест Ридера, баллы: • мужчины; • женщины	2,14 [1,54; 2,90] 2,14 [1,43; 2,64]	2,14 [1,57; 2,86] 1,93 [1,43; 2,43]	0,933 0,476
Тест Шульте (эффективность работы), сек	38,2 [34,6; 45,0]	45,7 [39,9; 57,5]	<0,001
Тест ассоциации (категориальный), слов	22 [20; 27]	20 [16; 25]	<0,001
Trial Making Test, сек • А; • В	29,0 [25,1; 38,3] 93,2 [66,4; 133,0]	40,5 [30,8; 47,3] 117,5 [83,5; 163,0]	<0,001 <0,001
MFI-20, баллы: • общая астения; • пониженная активность; • снижение мотивации; • физическая астения; • психическая астения	47 [40; 57] 11 [7; 13] 11 [7; 13] 8 [6; 12] 10 [8; 12] 9 [6; 11]	54 [43; 60] 12 [9; 15] 12 [8; 14] 9 [7; 11] 11 [9; 13] 9 [7; 11]	0,063 0,198 0,087 0,047 0,113 0,644
МоСА-тест, баллы	25 [22; 27]	24 [22; 27]	0,114
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), баллы: • тревога; • депрессия	6 [4; 9] 4 [2; 7]	8 [5; 10] 6 [4; 8]	0,006 0,002

Примечание. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна – Уитни.

ассоциаций (категориальные ассоциации), TMT, MFI-20, МоСА-тест, опросник на уровень жизненного истощения, HADS. При этом отмечались более выраженные отклонения от референсных показателей в группе пациентов пожилого возраста. Выявленные нарушения характеризовались снижением интегрального показателя когнитивных функций по результатам оценки МоСА-теста, а также в тестов состоянии управляющих функций, внимания, скорости мыслительных процессов и семантической памяти. Так, в тесте таблиц Шульте было продемонстрировано увеличение времени выполнения у 50% пациентов пожилого и 21% среднего возраста. При проведении теста слежения было отмечено значимое увеличение времени выполнения части А у 88% пациентов пожилого возраста и у 58% пациентов среднего возраста, а части В – у 97 и 88% соответственно. Также в группе пациентов пожилого возраста была отмечена большая разница между временем, затраченным на выполнение частей А и В теста TMT, что может свидетельствовать о значимом ухудшении состояния управляющих функций, отвечающих за способность к планированию интеллектуальной деятельности, переключаемости с одного вида работы на другой, а также контроль за осуществляемой деятельностью [13]. Согласно полученным результатам МоСА-теста, были выявлены выраженные когнитивные нарушения у 16% пациентов среднего возраста и 35% пожилого.

● **Таблица 4.** Распределение результатов нейропсихологического обследования в группах, n/f (95% ДИ)

● **Table 4.** Distribution according to the results of neuropsychological examination in groups, n/f (95% CI)

Нейропсихологический тест	Группа по возрасту		p
	45–59 лет	60–74 года	
Опросник на уровень жизненного истощения: • нет признаков; • переутомление; • жизненное истощение	34/0,343 (0,257; 0,441) 45/0,455 (0,360; 0,552) 20/0,202 (0,135; 0,292)	39/0,151 (0,113; 0,200) 144/0,558 (0,497; 0,617) 75/0,291 (0,239; 0,349)	<0,001*
Тест Ридера: • низкий; • средний; • высокий	41/0,414 (0,322; 0,513) 41/0,414 (0,322; 0,513) 17/0,172 (0,110; 0,258)	118/0,457 (0,397; 0,518) 98/0,380 (0,323; 0,440) 42/0,163 (0,123; 0,213)	0,760*
Тест Шульте (эффективность работы): • норма; • превышен порог	78/0,788 (0,697; 0,857) 21/0,212 (0,143; 0,303)	129/0,500 (0,439; 0,560) 129/0,500 (0,439; 0,560)	<0,001**
Тест ассоциации (категориальный): • норма; • ниже нормативных значений	57/0,576 (0,477; 0,668) 42/0,424 (0,332; 0,523)	203/0,787 (0,733; 0,832) 55/0,213 (0,168; 0,267)	<0,001**
Trial Making Test (A): • норма; • превышен порог	41/0,414 (0,322; 0,513) 58/0,586 (0,487; 0,678)	30/0,116 (0,083; 0,161) 228/0,884 (0,839; 0,917)	<0,001**
Trial Making Test (B): • норма; • превышен порог	10/0,101 (0,056; 0,176) 89/0,899 (0,824; 0,944)	6/0,023 (0,011; 0,050) 252/0,977 (0,950; 0,989)	0,004
MFI-20: • нет астении; • есть астения	11/0,111 (0,063; 0,188) 88/0,889 (0,812; 0,937)	6/0,023 (0,011; 0,050) 252/0,977 (0,950; 0,989)	0,002**
МоСА-тест: • выраженные нарушения; • умеренные нарушения; • норма	16/0,162 (0,102; 0,247) 63/0,636 (0,538; 0,724) 20/0,202 (0,135; 0,292)	90/0,349 (0,293; 0,409) 149/0,577 (0,517; 0,636) 19/0,074 (0,048; 0,112)	<0,001*
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога): • не выражена; • субклиническая; • клинически выражена	61/0,616 (0,518; 0,706) 25/0,253 (0,177; 0,346) 13/0,131 (0,078; 0,212)	117/0,453 (0,394; 0,514) 89/0,345 (0,290; 0,405) 52/0,202 (0,157; 0,254)	0,022*
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия): • не выражена; • субклиническая; • клинически выражена	63/0,632 (0,538; 0,724) 25/0,250 (0,177; 0,346) 12/0,118 (0,071; 0,200)	127/0,492 (0,432; 0,553) 71/0,275 (0,224; 0,333) 60/0,233 (0,185; 0,288)	0,027*

Примечание. 95% ДИ (доверительный интервал) для долей рассчитан по методу Уилсона.

* Критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

** Критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Обращает на себя внимание большая доля пациентов в обеих группах с высоким баллом по опроснику астении MFI-20, составившая в группе пациентов пожилого возраста более 97%, а в группе пациентов среднего возраста – более 88%. В тестах, отражающих психоэмоциональное состояние, было выявлено значимое различие между группами по количеству пациентов с переутомлением, жизненным истощением, тревогой и депрессией.

Таким образом, анализ результатов первичного нейропсихологического тестирования в группах пациентов с АГ среднего и пожилого возраста показал снижение таких параметров когнитивного спектра, как управляющие функции, концентрация внимания, скорость мыслительных процессов и семантическая память, при этом отмечались более выраженные отклонения данных функций у пациентов пожилой возрастной группы. Также у пожилых пациентов был выявлен более высокий уровень астении, переутомления, жизненного истощения, тревоги и депрессии. Таким образом, пациенты среднего возраста демонстрируют сходный спектр нарушений когнитивных функций, как и пожилые пациенты с различием в частоте их распространенности и выраженности.

Наши результаты нашли патофизиологическое подтверждение в крупном современном исследовании. До недавнего времени точный механизм повреждения головного мозга при АГ не был изучен, однако в конце марта 2023 г. на сайте Европейского общества кардиологов (ESC) были опубликованы первые результаты анализа данных свыше 39 000 пациентов с АГ из международной базы данных UK Biobank. Исследователям впервые удалось установить, что отделы головного мозга, которые подвергаются наибольшим повреждениям под действием АГ (что способствует развитию когнитивных нарушений, в том числе сосудистой деменции), принимают участие в формировании исполнительных функций и управлении эмоциями [14]. Дальнейшее изучение данных аспектов позволит создать алгоритмы раннего выявления пациентов из группы наибольшего риска развития деменции на фоне АГ, коррекция которого принесет большую пользу для профилактики когнитивных нарушений.

Также в метаанализе была выявлена статистически значимая связь между АГ в среднем возрасте и ухудшением интегрального показателя когнитивных, в том числе управляющих, функций [11]. В другом международном исследовании наличие АГ в среднем возрасте было также связано с менее высокими показателями когнитивных функций, включая нарушение управляющих функций и памяти [15]. В России в настоящее время также проводятся исследования когнитивных функций у пациентов с АГ

в среднем и пожилом возрасте в основном в неврологической практике [12, 16, 17]. Так, в исследовании, изучавшем когнитивные функции у пациентов среднего и пожилого возраста, также было отмечено нарушение функции памяти, внимания и скорости выполнения заданий [12]. В других исследованиях, напротив, не было показано ассоциации между АГ в среднем возрасте и ухудшением состояния управляющих функций [16]. Оценка взаимного

● **Таблица 5.** Связь между когнитивными и психоэмоциональными нарушениями в группах, τ_b (95% ДИ)

● **Table 5.** The relationship between cognitive and psycho-emotional disorders in groups, τ_b (95% CI)

Тест	Группа по возрасту			
	45–59 лет	60–74 года	45–59 лет	60–74 года
	Опросник на уровень жизненного истощения		Тест Ридера (стресс)	
Тест Шульте (эффективность работы)	–0,111 (–0,240; 0,021)	–0,008 (–0,089; 0,073)	–0,048	–0,025
Тест ассоциации (категориальный)	–0,290* (–0,407; –0,164)	–0,256* (–0,330; –0,179)	–0,160	–0,164 ¹
Trial Making Test (A)	0,208** (0,078; 0,331)	0,309* (0,234; 0,381)	–0,062	0,171 ²
Trial Making Test (B)	0,165* (0,034; 0,291)	0,195* (0,085; 0,243)	–0,005	0,115 ¹
MoCA-тест	0,010 (–0,122; 0,142)	0,119** (0,038; 0,198)	–0,086	0,018
Тест Шульте (эффективность работы)	–0,159 (–0,285; –0,027)	–0,034 (–0,115; 0,047)	–0,127	–0,058
Тест ассоциации (категориальный)	–0,195** (–0,319; –0,065)	–0,163* (–0,241; –0,083)	–0,408 ²	–0,245 ²
Trial Making Test (A)	0,295* (0,169; 0,411)	0,249* (0,171; 0,324)	0,383 ²	0,360 ²
Trial Making Test (B)	0,201** (0,071; 0,325)	0,215* (0,136; 0,291)	0,207 ¹	0,220 ²
MoCA-тест	0,091 (–0,042; 0,221)	–0,010 (–0,091; 0,071)	0,226 ²	0,170 ²

Примечание. τ_b – критерий ранговой корреляции Кендалла; ДИ – доверительный интервал.

* $p < 0,01$.

** $p < 0,05$.

влияния когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с АГ среднего и пожилого возраста представлена в *табл. 5*.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи в обеих возрастных группах между показателями теста категориальных ассоциаций, части А теста ТМТ и уровнями жизненного истощения, тревоги и депрессии. Данные ассоциации иллюстрируют клинические проявления развития и взаимодействия когнитивных и психоэмоциональных нарушений на фоне АГ. Ранее было выявлено, что от 20 до 67% пациентов с когнитивными нарушениями на фоне АГ, в том числе среднего возраста, также имеют симптомы тревоги или депрессии [18–25]. Таким образом, в нашем исследовании также отмечается связь между когнитивными нарушениями и психоэмоциональным состоянием пациентов среднего и пожилого возраста с АГ.

Оценка ассоциации степени астении, измеренной по шкале MFI-20, с показателями когнитивного функционирования представлена в *табл. 6*. Корреляционный анализ выявил связь между уровнем астении и показателями

● **Таблица 6.** Связь нейрокогнитивных показателей с астенией в группах, τ_b (95% ДИ)

● **Table 6.** The relationship of neurocognitive indicators with asthenia in groups, τ_b (95% CI)

Тест	Группа по возрасту	
	45–59 лет	60–74 года
	Тест MFI-20	
Опросник на уровень жизненного истощения	0,500* (0,394; 0,593)	0,318* (0,243; 0,389)
Тест Ридера	0,094 (–0,039; 0,223)	0,136* (0,055; 0,215)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (тревога)	0,353* (0,232; 0,464)	0,136* (0,055; 0,215)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (депрессия)	0,609* (0,519; 0,686)	0,309* (0,234; 0,381)
Тест Шульте	–0,135 (–0,263; –0,004)	–0,079 (–0,159; 0,002)
Тест ассоциации (категориальный)	–0,328* (–0,441; –0,205)	–0,053 (–0,134; 0,028)
Trial Making Test (A)	0,403* (0,287; 0,508)	0,212* (0,133; 0,286)
Trial Making Test (B)	0,220* (0,090; 0,342)	0,082 (0,001; 0,162)
MoCA-тест	0,202** (0,072; 0,325)	0,286* (0,210; 0,359)

Примечание. τ_b – критерий ранговой корреляции Кендалла; ДИ – доверительный интервал.

* $p < 0,01$.

** $p < 0,05$.

жизненного истощения, депрессии, а также части А теста ТМТ, что подтверждает развитие сочетанных нарушений в психоэмоциональной и когнитивной сфере у пациентов среднего и пожилого возраста с АГ [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что у лиц среднего и пожилого возраста, страдающих АГ, при проведении скринингового нейропсихологического обследования выявляется снижение интегрального показателя когнитивных функций (MoCA-тест), а также изменения показателей в тестах, характеризующих состояние управляющих функций, внимания, скорости мыслительных процессов и семантической памяти, при этом более выраженные отклонения показателей отмечались в группе пациентов пожилого возраста. Описанные нарушения у лиц среднего и пожилого возраста сочетались с высоким уровнем психоэмоционального напряжения, тревожности, депрессии и астении. Полученные результаты подтверждают важность проведения скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с АГ среднего и пожилого возраста с целью изучения спектра нарушений и создания эффективной лечебной и реабилитационной стратегии дальнейшего ведения пациентов. 

Поступила / Received 19.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.06.2023

Принята в печать / Accepted 16.06.2023

Список литературы / References

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>.
Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Murumtseva G.A., Evstifeeva S.V. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>.
3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394(10199):639–651. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31145-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31145-6).
5. Шишкова В.Н. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):45–51. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/336>.
Shishkova V.N. Place of arterial hypertension in brain lesion development – from minor cognitive disorders to dementia. *Systemic Hypertension*. 2014;11(1):45–51. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/336>.
6. Парфенов В.А. *Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства*. М.: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732>.
Parfenov V.A. *Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders*. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/841/732>.
7. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
8. Шишкова В.Н. Когнитивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в терапевтической практике: алгоритмы диагностики и ведения. *Медицинский совет*. 2022;(23):33–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40>.
Shishkova V.N. Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases in therapeutic practice: diagnostic and management algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(23):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-33-40>.
9. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):128–134. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2014/11/030040-366020141123>.
Shishkova V.N. Cognitive impairments as a universal clinical syndrome in a therapist's practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):128–134. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2014/11/030040-366020141123>.
10. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):113–118. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
Shishkova V.N. Neuroprotection in hypertensive patients: Minimization of poor prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(8):113–118. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
11. Ou Y.N., Tan C.C., Shen X.N., Xu W., Hou X.H., Dong Q. et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993>.
12. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Перепелов В.А., Перепелова Е.М. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):23–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808123>.
Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Borisova E.V., Perepelov V.A., Perepelova E.M. Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(8):23–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808123>.
13. Jefferson A., Benjamin E. Cardiovascular disease, cognitive decline, and dementia. In: Wahlund L., Erkinjuntti T., Gauthier S. (eds.). *Vascular Cognitive Impairment in Clinical Practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. pp. 166–177. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511575976.014>.
14. Elghazaly H., McCracken C., Szabo L., Malcolmson J., Manisty C.H., Davies A.H. et al. Characterizing the hypertensive cardiovascular phenotype in the UK Biobank. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;jead123. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead123>.
15. De Menezes S.T., Giatti L., Brant L.C.C., Griep R.H., Schmidt M.I., Duncan B.B. et al. Hypertension, Prehypertension, and Hypertension Control: Association With Decline in Cognitive Performance in the ELISA-Brasil Cohort. *Hypertension*. 2021;77(2):672–681. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16080>.
16. Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Бондарев О.В. Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):54–62. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-54-62>.
Ostroumova O.D., Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Bondarets O.V. Improving the cognitive functions in the middle-aged patients with essential arterial hypertension after the treatment with amlodipine/valsartan single-pill combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-54-62>.
17. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):27–33. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>.
Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130>.
18. Cui J., Yu R., Li M., Gao J., Cui Y. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(1):308–315. Available at: <https://e-century.us/files/ijcem/9/1/ijcem0014821.pdf>.
19. Bucur B., Madden D.J. Effects of adult age and blood pressure on executive function and speed of processing. *Exp Aging Res*. 2010;36(2):153–168. <https://doi.org/10.1080/03610731003613482>.
20. Ho A.K., Thorpe C.T., Pandhi N., Palta M., Smith M.A., Johnson H.M. Association of anxiety and depression with hypertension control: a US multidisciplinary group practice observational study. *J Hypertens*. 2015;33(11):2215–2222. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000693>.
21. Player M.S., Peterson L.E. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(4):365–377. <https://doi.org/10.2190/PM.41.4.f>.
22. Alosco M.L., Gunstad J., Beard C., Xu X., Clark U.S., Labbe D.R. et al. The synergistic effects of anxiety and cerebral hypoperfusion on cognitive dysfunction in older adults with cardiovascular disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(1):57–66. <https://doi.org/10.1177/0891988714541871>.
23. Gualtieri C.T., Morgan D.W. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1122–1130. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0712>.
24. Starchina Y.A., Parfenov V.A., Chazova I.E., Sinitsyn V.E., Pustovitova T.S., Kolos I.P., Ustyuzhanin D.V. Cognitive function and the emotional state of stroke patients on antihypertensive therapy. *Neurosci Behav Physiol*. 2007;37(1):13–17. <https://doi.org/10.1007/s11055-007-0143-z>.
25. 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. 239 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/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 elderly and senile age: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/617_1.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – В.Н. Шишкова*Концепция и дизайн исследования* – В.Н. Шишкова, Д.Б. Устарбекова*Написание текста* – В.Н. Шишкова, Б.Г. Драницына, Л.А. Капустина*Сбор и обработка материала* – В.Н. Шишкова, Б.Г. Драницына, А.С. Нелюбина, Л.А. Капустина, Д.Б. Устарбекова*Обзор литературы* – В.Н. Шишкова, Л.А. Капустина*Перевод на английский язык* – В.Н. Шишкова*Анализ материала* – В.Н. Шишкова, А.С. Нелюбина, Б.Г. Драницына, Д.Б. Устарбекова*Статистическая обработка* – В.Н. Шишкова*Редактирование* – В.Н. Шишкова*Утверждение окончательного варианта статьи* – В.Н. Шишкова**Contribution of authors:***Concept of the article* – Veronika N. Shishkova*Study concept and design* – Veronika N. Shishkova, Diana B. Ustarbekova*Text development* – Veronika N. Shishkova, Bibigul G. Dranitsyna, Lyudmila A. Kapustina*Collection and processing of material* – Veronika N. Shishkova, Bibigul G. Dranitsyna, Anna S. Nelyubina, Bibigul G. Dranitsyna, Lyudmila A. Kapustina, Diana B. Ustarbekova*Literature review* – Veronika N. Shishkova, Bibigul G. Dranitsyna, Lyudmila A. Kapustina*Translation into English* – Veronika N. Shishkova*Material analysis* – Veronika N. Shishkova, Anna S. Nelyubina, Bibigul G. Dranitsyna, Lyudmila A. Kapustina, Diana B. Ustarbekova*Statistical processing* – Veronika N. Shishkova*Editing* – Veronika N. Shishkova*Approval of the final version of the article* – Veronika N. Shishkova**Информация об авторах:****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**Нелюбина Анна Сергеевна**, к.психол.н., младший научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; nelubina-anna@mail.ru**Драницына Бибикуль Галиевна**, к.м.н., лаборант-исследователь отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; dranibibi@gmail.com**Капустина Людмила Анатольевна**, к.м.н., научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; ludakapustina@mail.ru**Устарбекова Диана Бийсултановна**, врач-кардиолог, аспирант отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; diana.ust@gmail.com**Information about the authors:****Veronika N. Shishkova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Head of the Department of Prevention Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; veronika-1306@mail.ru**Nelyubina Anna Sergeevna**, Cand. Sci. (Psychol.), Junior Researcher, Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; nelubina-anna@mail.ru**Bibigul G. Dranitsyna**, Cand. Sci. (Med.), Research Assistant of the Department of Prevention Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; dranibibi@gmail.com**Lyudmila A. Kapustina**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; ludakapustina@mail.ru**Diana B. Ustarbekova**, Cardiologist, Postgraduate of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; diana.ust@gmail.com

Эффективность назального спрея золмитриптана у взрослых пациентов с мигренью

А.В. Амелин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>, avamelin@mail.ru
Ю.С. Ваганова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>, ulianasamul@yandex.ru
М.И. Корешкина², <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>, m.koreshkina@mail.ru
Н.М. Терещенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>, nickolaitereshenko@yandex.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Медицинская клиника «Медицинская коллегия АдельМед»; 197046, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, д. 1

Резюме

Введение. Мигрень является распространенным инвалидизирующим заболеванием. Пациенты с мигренью нуждаются в быстродействующих препаратах с высокой эффективностью. Предыдущие исследования продемонстрировали, что пероральные таблетированные формы золмитриптана высокоэффективны при лечении приступа мигрени.

Цель. Оценить эффективность, скорость наступления эффекта и переносимость назального спрея золмитриптана (Эксенза®) при лечении мигрени.

Материалы и методы. В проспективном многоцентровом обсервационном исследовании приняли участие 39 пациентов в возрасте от 20 до 58 лет с мигренью. Пациенты были включены в группу для лечения трех последовательных приступов мигрени с помощью назального спрея золмитриптана в дозе 2,5 мг в соответствии с привычной для себя моделью поведения, наиболее точно отражающей клиническую практику. В качестве конечной точки эффективности (положительный результат лечения приступа) использовался общепринятый показатель уменьшения интенсивности цефалгии и сопутствующих вегетативных симптомов (уменьшение боли и вегетативных симптомов с сильной/умеренной до легкой/отсутствует, ВАШ) через 2 ч после ингаляции золмитриптана.

Результаты. Отсутствие головной боли или ее слабая интенсивность регистрировались уже через 10 мин у 25% пациентов (самая ранняя оценка в этом исследовании) и у 28% пациентов через 30 мин после приема препарата. Через 2 ч после применения назального спрея золмитриптана 2,5 мг количество пациентов с положительным результатом лечения во всех трех последовательных приступах мигрени было равно 69,2, 75 и 75% соответственно. Назальный спрей с золмитриптаном хорошо переносился, при этом большинство нежелательных явлений были кратковременными и нетяжелыми.

Выводы. Назальный спрей золмитриптана (Эксенза®) высокоэффективен при лечении приступа мигрени и обладает быстрым началом действия. Высокая эффективность препарата сочеталась с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: мигрень без ауры, мигрень с аурой, приступ, лечение, Эксенза, безопасность

Для цитирования: Амелин А.В., Ваганова Ю.С., Корешкина М.И., Терещенко Н.М. Эффективность назального спрея золмитриптана у взрослых пациентов с мигренью. *Медицинский совет*. 2023;17(13):65–71. <https://doi.org/10.21518/ms2023-259>.

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке ООО «Фармамед». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adult patients with migraine

Alexander V. Amelin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>, avamelin@mail.ru
Iuliana S. Vaganova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>, ulianasamul@yandex.ru
Marina I. Koreshkina², <https://orcid.org/0000-0002-4908-1193>, m.koreshkina@mail.ru
Nikolai M. Tereshchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>, nickolaitereshenko@yandex.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Medical College AdelMed, Medical Clinic; 1, Michurinskaya St., St Petersburg, 197046, Russia

Abstract

Introduction. Migraine is a common disabling condition. Migraine patients require fast-acting drugs with high efficacy. Prior studies have demonstrated that zolmitriptan oral dosage forms (oral tablets) are highly effective in the treatment of migraine attacks. **Aim.** To evaluate the efficacy, timing of onset of therapeutic effect and tolerability of zolmitriptan nasal spray (Xsenza®) in the treatment of migraine.

Materials and methods. A total of 39 patients aged 20 to 58 years with migraine were enrolled in a prospective, multicentre, observational study. Patients were included in a group to treat three consecutive migraine attacks with zolmitriptan nasal spray at a dose of 2.5 mg according to their habitual behaviour model that most closely reflects clinical practice. Efficacy endpoint (positive attack treatment outcome) was the generally accepted measure of reduction in cephalalgia intensity and concomitant autonomic symptoms (reduction in pain and autonomic symptoms from severe/moderate to mild/absence severity according to VAS) 2 hours after zolmitriptan inhalation.

Results. The absence or mild intensity of headache was reported in 25% of patients 10 minutes (earliest assessment in that study) and in 28% of patients 30 minutes after administration of the drug.

The proportion of patients with positive treatment outcomes in all three consecutive migraine attacks two hours after administration of zolmitriptan nasal spray 2.5 mg was 69.2%, 75% and 75%, respectively. Zolmitriptan nasal spray was well tolerated, while most adverse events were mild in severity and transient in nature.

Conclusions. Zolmitriptan nasal spray (Xsensa®) is highly effective in the treatment of migraine attacks and has a rapid onset of action. The drug combines high efficacy and good tolerability.

Keywords: migraine without aura, migraine with aura, attack, treatment, Xsensa, safety

For citation: Amelin A.V., Vaganova I.S., Koreshkina M.I., Tereshchenko N.M. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adult patients with migraine. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-259>.

Conflict of interest: the study was carried out with the support of Farmamed LLC. This did not affect the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Основной целью лечения приступа мигрени является устранение или значительное уменьшение головной боли и сопутствующих тошноты, рвоты, звукобоязни и светобоязни. Успешное купирование приступа мигрени делает пациента приверженным к назначенному препарату, повышает качество его жизни. Препарат для лечения приступа мигрени должен быть прост в применении, действовать быстро и эффективно при каждом приступе, не допускать рецидива головной боли и хорошо переноситься [1]. Эта совокупность фармакологических свойств и клинических эффектов позволяет пациенту быстро вернуться к привычному образу жизни, уменьшить страх перед возможной очередной атакой мигрени, что крайне важно как для самих больных, так и общества в целом. Сегодня для лечения приступа мигрени используются НПВП, неопиоидные и опиоидные анальгетики, триптаны, гепанты (не зарегистрированы в России), антиэметики [2].

Триптаны – препараты с патогенетически обоснованными механизмами действия при мигрени. Они обладают высокой селективностью к серотониновым рецепторам 5HT_{1D} и 5HT_{1B} типа и предупреждают развитие нейrogenного асептического воспаления в сосудах твердой мозговой оболочки, развивающегося во время приступа мигрени и объясняющего появление сильной продолжительной головной боли и сопутствующих симптомов [3]. В настоящее время в России зарегистрированы и нашли клиническое применение суматриптан (Амигренин и Суматриптан), золмитриптан (Эксенза, Мигрепам), элетриптан (Релпакс), ризатриптан (Капорица, Релонора).

Золмитриптан является препаратом второго поколения с выраженными липофильными свойствами и легким проникновением через гематоэнцефалический барьер. Это обстоятельство обеспечивает двойное воздействие золмитриптана как на периферические, так и центральные механизмы мигренозной головной боли. Считается, что наличие центрального механизма обеспечивает высокую эффективность золмитриптана в отношении сопутствующих головной боли, тошноты, свето- и звукобоязни [4, 5]. Золмитриптан представлен в России в виде таблеток для приема внутрь (Мигрепам) и назального спрея (Эксенза®) и показан для лечения приступа мигрени с аурой или без нее. Фармакокинетика назального спрея золмитриптана соответствует быстрому началу действия, и после интраназального введения препарат обнаруживается в плазме

через 2–5 мин и в головном мозге через 5 мин после приема [6–9]. Было показано, что интраназальная абсорбция составляет примерно 70% от общего воздействия золмитриптана в течение первого часа после введения дозы [10].

Клиническая эффективность триптанов во многом зависит от способа его применения, и наибольшей она бывает после интраназального и подкожного введения препарата. В одном из ранее проведенных исследований назальный спрей золмитриптана в диапазоне доз 0,5–5 мг превосходил таблетки золмитриптана 2,5 мг и плацебо как по скорости наступления эффекта, так и по количеству пациентов с положительным результатом лечения [11]. В последующих исследованиях, отражающих условия реальной клинической практики, у пациентов с различной интенсивностью головной боли назальный спрей золмитриптана 5 мг уже через 10 мин достоверно снижал интенсивность боли, и через 2 ч количество пациентов с положительным результатом лечения было достоверно большим, чем у плацебо [12].

В данной статье представлены результаты наблюдательного исследования по оценке эффективности и переносимости золмитриптана 2,5 мг назального спрея (Эксенза®) при неотложном лечении умеренных или тяжелых приступов мигрени. Это исследование было специально разработано для оценки ранней эффективности Эксенза® и проводилось среди пациентов, наблюдающихся в специализированных центрах диагностики и лечения головной боли.

Цель – оценить эффективность, скорость наступления эффекта и переносимость назального спрея золмитриптана (Эксенза®) при лечении мигрени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты в возрасте от 20 до 58 лет включительно с установленным диагнозом мигрени с аурой или без нее (в соответствии с 3-й редакцией Международной классификации головной боли Международного общества по изучению головной боли (1.1 или 1.2), ICHD-3, 2018 г.) [13]. Пациенты должны были уметь отличать приступ мигрени от других видов головной боли, страдать мигренью не менее 1 года до скрининга, и она должна была дебютировать у них в возрасте до 50 лет. В течение последних 3 мес., предшествующих исследованию, пациенты должны были испытывать от 2 до 6 приступов мигрени в месяц. Пациенты, включенные в исследование, могли в течение трех последних месяцев иметь ежемесячно не более шести дней других немигренозных головных болей.

В исследование не включались пациенты со стволовой (базиллярной), офтальмоплегической или гемиплегической мигренью в анамнезе. Исключены были пациенты, использовавшие ИМАО в течение 2 нед. до включения в исследование, пациенты, получающие терапию СИОЗС или любое средство для профилактики мигрени в течение 3 мес. до включения в исследование. Не включались пациенты с непереносимостью или серьезными нежелательными явлениями при использовании другого триптана. Противопоказанием для включения были ишемическая болезнь сердца, спазм коронарных артерий или другое серьезное основное сердечно-сосудистое заболевание или клинически значимые отклонения, наблюдаемые на ЭКГ, или неконтролируемая гипертензия, беременность, грудное вскармливание. Клинически значимая аномалия носоглотки и лечение золмитриптаном в течение предшествующих 30 дней также были критериями невключения.

В течение 12 нед. 39 пациентов с приступами мигрени с аурой или без ауры после включения должны были купировать три последовательных приступа мигрени, каждый раз с помощью одной дозы золмитриптана 2,5 мг (Эксенза®). Пациенты могли принять вторую дозу исследуемого препарата Эксенза® и/или согласованное лекарство для экстренной помощи, если через 2 ч после первой дозы Эксензы не было достигнуто адекватного обезболивания. Ожидаемое общее количество случаев применения золмитриптана за все время исследования не более 120 приступов. В случае появления головной боли мигренозного характера пациенты купировали ее в соответствии с привычной для себя моделью поведения, чтобы точно отражать клиническую практику. Пациентам не предлагался конкретный режим применения Эксензы с точки зрения начала времени использования препарата, уровня интенсивности головной боли, при которой следует принять препарат, чтобы полностью отражать индивидуальную реальную клиническую практику применения средств для купирования мигрени. Все результаты лечения пациенты заносили в индивидуальную карту и могли консультироваться с исследователем в случае необходимости по телефону и во время очных визитов.

Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое обследование, оценка соответствия головной боли диагностическим критериям мигрени с аурой и без ауры в соответствии с Международной классификацией головных болей 2018 г. [12].

Пациент и врач в конце исследования давали общую независимую субъективную оценку эффективности и переносимости препарата Эксенза®.

Данные были собраны с использованием карт пациентов, предоставленных им во время первичного осмотра. Эти карты содержали основные сведения о пациенте, анамнезе заболевания, критериях оценки проведенного лечения. Кроме того, для оценки степени дезадаптации пациента, страдающего от мигрени, использовалась шкала MIDAS. Впечатление пациента об изменении самочувствия на фоне проведенного вмешательства (купирование острой боли) регистрировалось с помощью шкалы PGIC.

Проводилась оценка наличия сопутствующих тошноты, рвоты, светобоязни и звукобоязни, интенсивности головной боли по ВАШ (100 мм). При отметке от 0 до 4 мм боль отсутствует, от 5 до 44 мм боль классифицируется как слабая, от 45 до 74 мм как умеренная, от 75 до 100 мм как сильная [14]. Исследователь оценивал карты на предмет полноты и точности заполнения при каждом визите.

Основной конечной точкой оценки лечения стал общепринятый для клинических исследований триптанов показатель «отсутствие головной боли или ее уменьшение до слабой через 2 ч после применения препарата». Этот показатель также использовался для оценки динамики сопутствующих симптомов мигрени (тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь).

Вторичные точки эффективности включали интенсивность головной боли и сопутствующих симптомов через 10, 30, 60 мин и 24 ч после использования Эксензы. Оценивалось количество пациентов, которым понадобилось повторное применение препарата из-за недостаточного эффекта первой дозы.

Потенциальные нежелательные явления регистрировались в дневниках пациентов и обсуждались с исследователем во время контрольного визита. С целью оценки переносимости лечения нежелательные явления анализировались в течение 24 ч после применения исследуемого препарата. Серьезные нежелательные явления регистрировались на протяжении всего периода исследования вплоть до 7 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Представленные статистические данные относятся к отдельным приступам у конкретного пациента и обобщены как средние с использованием методов дескриптивной статистики. Параметры распределения признаков в выборке оценивали при помощи критериев Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. В связи с наличием в настоящем исследовании количественных показателей с нормальным распределением и с распределением, отличным от нормального, в качестве методов описательной статистики рассчитывали: среднее значение, среднее квадратическое отклонение в формате $M \pm s$; медиану (Me), нижний (LQ) и верхний квартили (UQ) в формате Me [LQ; UQ]. Для бинаминальных признаков определяли абсолютную частоту (абс.), относительную частоту (отн.). Данные о сроках (время), необходимых для развития события (полное купирование головной боли или уменьшение до незначительной), были получены с использованием логистического регрессивного анализа (отношение шансов – ОШ) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные пациентов и исходные характеристики мигрени представлены в *табл. 1*. Группа из 39 пациентов состояла преимущественно из женщин (92% пациентов) со средним возрастом 38 лет. Средний возраст дебюта мигрени составлял 16 лет,

● **Таблица 1.** Демографические данные пациентов и исходные характеристики мигрени

● **Table 1.** Patient demographic data and baseline migraine characteristics

Исследуемый параметр	Полученные данные (n = 39)
Возраст, лет	38 [29,5; 44]
Женский пол, % (n)	92,3% (n = 36)
Возраст дебюта мигрени, лет	16 [14,5; 24]
Длительность мигрени, лет	14 [9,5; 22,5]
Наличие наследственного анамнеза, % (n)	56,4% (n = 22)
Частота приступов мигрени в месяц, дней	4,8 ± 1,3
Длительность приступа мигрени, ч	12 [10; 24]
Интенсивность головной боли, мм по ВАШ	80,1 ± 1,5
Наличие ауры, % (n)	7,7% (n = 3)
Время от начала приступа до достижения максимума, ч	2 [2; 4] ч
Препараты для купирования мигрени, % (n):	
• Не применяет	5,1% (n = 2)
• Различные комбинации	5,1% (n = 2)
• НПВС	30,8% (n = 12)
• Триптаны	58,9% (n = 23)
Пропуск работы из-за головной боли за последние 3 мес., дней	1 [0; 1]
Затраты на лечение головной боли, руб/мес	1 000 [500; 3500]
Показатель MIDAS	18 [14,25; 24]

при этом пациенты испытывали в среднем 4,8 приступа в месяц. Большинство (92,3%) пациентов страдали мигренью без ауры, и мигрень, как правило, сопровождалась тошнотой (92,3% пациентов), светобоязнью (89,7% пациентов) и фонофобией (87,2% пациентов). Ни один пациент, включенный в исследование, ранее не имел опыта применения назального спрея триптана.

Общее количество пролеченных приступов мигрени составило 107. Большинство приступов мигрени до приема исследуемого препарата были умеренной и сильной интенсивности (ВАШ = 57,4 ± 2,3). Такие сопутствующие головной боли симптомы, как тошнота, наблюдались до начала лечения в 57,9% (n = 62) приступов, рвота – в 2,8% (n = 3), светобоязнь – в 57,9% (n = 62) и звукобоязнь – в 32,7% (n = 35) приступов.

Во время купирования первого приступа мигрени через 10 мин после использования 2,5 мг назального спрея золмитриптана головная боль исчезла или уменьшилась до слабой у 8 (20,5%) пациентов, осталась умеренной у 14 (35,9%) пациентов. Через 30 мин цефалгия отсутствовала или была слабой у 9 (23,1%) больных, умеренной у 23 (58,9%) пациентов. Головная боль во время первого приступа мигрени и применения первой дозы Эксензы была полностью купирована или снизилась до слабой через 1 ч у 43,5% (n = 17) пациентов и через 2 ч у 69,2% (n = 27) пациентов. Сопутствующие тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь полностью купировались у 52,4% (n = 11), 100% (n = 1), 40% (n = 8) и 37,5% (n = 6) соответственно (табл. 2).

● **Таблица 2.** Эффективность назального спрея золмитриптана (Эксенза®) через 2 ч после применения в отношении головной боли и сопутствующих симптомов мигрени

● **Table 2.** Efficacy of zolmitriptan nasal spray (Xsenza®) for headache and concomitant symptoms in migraine 2 hours after its administration

Показатель	Первый приступ (n = 39)	Второй приступ (n = 36)	Третий приступ (n = 32)
Боль отсутствует или слабая, % (n)	69,2% (n = 27)	75% (n = 27)	75% (n = 24)
Тошнота, % (n)	52,4% (n = 11)	77,3% (n = 17)	52,4%
Рвота, % (n)	100% (n = 1)	100% (n = 1)	100% (n = 1)
Светобоязнь, % (n)	40,0% (n = 8)	76,2% (n = 16)	40% (n = 8)
Звукобоязнь, % (n)	37,5% (n = 6)	82,6% (n = 19)	37,5% (n = 6)

Примечание. Цифры в таблице – абсолютное и процентное количество пациентов.

Повторное применение назального спрея золмитриптана во время купирования первого приступа понадобилось девяти пациентам (23,1%) в связи с тем, что у пяти из них интенсивность головной боли уменьшилась на 30 мм по ВАШ, но не купировалась, у троих уменьшилась незначительно на 10–20 мм по ВАШ или не уменьшилась и у одного пациента головная боль стала сильнее. Все девять пациентов отметили положительный результат лечения после повторного применения Эксензы. Через 24 ч 92,3% (n = 36) пациентов не испытывали головной боли, один жаловался на умеренную боль и у 5,1% (n = 2) пациентов головная боль была такой же интенсивной, как и сутки назад.

Во время второго приступа через 10 мин после применения спрея Эксенза® боль отсутствовала или была слабой у 8 (22,2%) пациентов, умеренной у 11 (30,6%) пациентов. Через полчаса эти показатели соответствовали 36,1% (n = 13) и 38,9% (n = 15) пациентов.

Во время второго приступа через 1 ч после применения назального спрея головная боль полностью купировалась или уменьшилась до слабой у 50% (n = 18) пациентов и через 2 ч у 75% (n = 27) пациентов. Сопутствующие тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь полностью купировались у 77,3% (n = 17), 100% (n = 1), 76,2% (n = 16), 82,6% (n = 19) соответственно (табл. 2). Повторно через 2 ч исследуемый препарат применили 11,1% (n = 4) пациентов в связи с тем, что интенсивность головной боли уменьшилась незначительно. Купирование головной боли или уменьшение до слабой после повторного применения через 2 ч отметили 75% (n = 3) пациентов. Через сутки 88,9% (n = 32) пациентов не испытывали головной боли, жаловались на легкую и умеренную боль 11,1% (n = 4) пациентов.

Результаты лечения третьего приступа мигрени были сходными с двумя предыдущими. Через 10 мин после использования 2,5 мг назального спрея золмитриптана головная боль исчезла или уменьшилась до слабой у 34,4% (n = 11), осталась умеренной у 25% (n = 8) пациентов. Через 30 мин положительный результат лечения был зарегистрирован у 8 пациентов (25%), а у 37,5% (n = 12) боль оставалась умеренной. Через 1 ч после применения спрея головная боль исчезла или уменьшилась до слабой у 56,3% (n = 18) пациентов, а через 2 ч этот результат был

получен у 75% (n = 24) пациентов. Сопутствующие тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь полностью купировались у 52,4% (n = 11), 100% (n = 1), 40% (n = 8), 37,5% (n = 6) соответственно (табл. 2).

Девятерым пациентам (23%) через 2 ч понадобилось использовать вторую дозу назального спрея золмитриптана в связи с тем, что интенсивность головной боли уменьшилась у пяти пациентов на 10–20 мм, не изменилась у трех больных и увеличилась у одного пациента. Все девять пациентов после применения повторной дозы сообщили о положительном результате лечения. Через сутки 90,6% (n = 29) пациентов не испытывали головной боли, у 9,4% (n = 3) пациентов головная боль была такой же интенсивной, как и 24 ч назад.

Таким образом, у подавляющего числа больных – 61,5% (n = 24) устойчивость эффекта Эксензы в отношении головной боли и сопутствующих симптомов была продемонстрирована во всех трех последовательных приступах мигрени, за время наблюдения были успешно купированы 72,9% (n = 78) приступов.

Шанс получить через 2 ч положительный результат лечения приступа был достоверно более высоким (ОШ = 2,25) у пациентов, которые принимали препарат в течение первых 30 мин от начала приступа, по сравнению с теми, кто использовал его в более поздние сроки (табл. 3, рис.).

● **Таблица 3.** Зависимость результата лечения от времени приема назального спрея золмитриптана

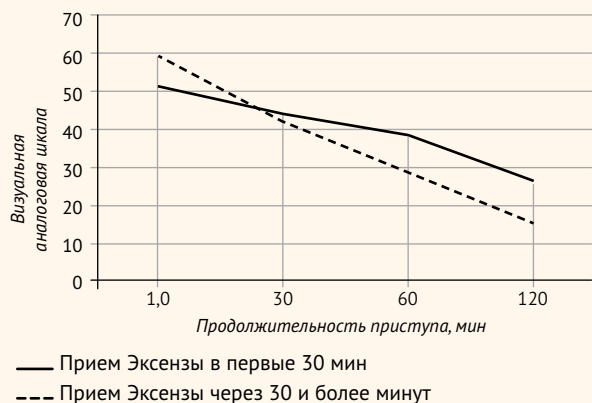
● **Table 3.** Dependence of the treatment outcome on the time of administration of zolmitriptan nasal spray

Время применения Эксензы от начала приступа	Положительный результат. Боль отсутствует или слабая	Отрицательный результат. Боль умеренная и сильная
В течение первых 30 мин	47	11
От 30 до 60 мин	14	16
От 1 до 2 ч	9	7
Через 2 и более часа	8	4

Примечание. Цифры в таблице – абсолютное количество пациентов.

● **Рисунок.** Зависимость эффективности назального спрея золмитриптана (Эксенза®) от времени применения по данным логистического регрессивного анализа (отношение шансов)

● **Figure.** Dependence of the efficacy of zolmitriptan nasal (Xsenza®) on the time of administration according to logistic regression analysis results (odds ratio)



Отличную и хорошую оценку эффективности и переносимости назального спрея золмитриптана дали 82% (n = 32) и 90% (n = 35) пациентов соответственно. По данным шкалы общего впечатления пациента (PGIC), почти две трети участников исследования отметили очевидное улучшение самочувствия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты этого исследования демонстрируют высокую эффективность и быстрое начало действия назального спрея золмитриптана 2,5 мг, который купировал головную боль и сопутствующие симптомы мигрени начиная с 10-й мин и заканчивая 2 ч после интраназального введения дозы. Быстрое начало действия согласуется с фармакокинетикой назального спрея золмитриптана. Препарат обнаруживается в плазме через 2–5 мин после назального введения и в ЦНС через 5 мин после приема [8–10]. Воспроизводимая при каждом приступе высокая эффективность Эксензы обеспечивала пациентам уверенность в контроле над мигренью и уменьшала тревогу, связанную с ожиданием новой атаки. Высокий темп возврата к привычному образу жизни и профессиональной деятельности – еще одна позитивная сторона при использовании назального спрея золмитриптана. В дополнение к быстро развивающемуся эффекту назальный спрей золмитриптана 2,5 мг продемонстрировал хорошую продолжительность действия в течение 24 ч с низкой частотой рецидивов и повторного применения.

Наше исследование подтверждает результаты ранее проведенных испытаний назального спрея золмитриптана у детей и взрослых, где была достигнута 70%-ная эффективность этой лекарственной формы [11, 12]. Интраназальное введение лекарственного средства при мигрени имеет особое значение для пациентов с сопутствующими тошнотой и рвотой, затрудняющими усвоение препаратов, принятых внутрь. В нашем исследовании эффективность Эксензы не зависела от сопутствующих гастроэнтерологических симптомов. Более того, препарат эффективно купировал тошноту у 70% пациентов.

В соответствии с результатами других исследований, назальный спрей золмитриптана 2,5 мг в целом переносился хорошо [16–23]. Нежелательные явления, как правило, были преходящими и имели легкую или умеренную интенсивность. Наиболее частым нежелательным явлением, связанным с применением назального спрея золмитриптана, было появление необычного вкуса после ингаляции. Однако ни один пациент не прекратил лечение, что свидетельствует о том, что они не были особенно обеспокоены этим нежелательным явлением.

Опрос пациентов показал, что они высоко оценили лекарственную форму назального спрея как удобную в применении, не требующую запивания водой, и эффективную при сопутствующей тошноте. Высокая удовлетворенность лечением, по данным специального опросника PGIC, особенно важна, т. к. она может сильно повлиять на приверженность к лечению и на его результаты.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего многоцентрового проспективного обсервационного исследования подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость назального спрея золмитриптана 2,5 мг (Эксенза®).

Назальный спрей обеспечивает быстрое начало действия и устойчивость достигнутого результата, а также эффективность при сопутствующих тошноте и рвоте.



Поступила / Received 29.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

Список литературы / References

- Diener H.C., Tassorelli C., Dodick D.W., Silberstein S.D., Lipton R.B., Ashina M. et al. International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019;39(6):687–710. <https://doi.org/10.1177/0333102419828967>.
- Табеева Г.Р., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Корешкина М.И. и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):126–133. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>.
- Tabeeva G.R., Amelin A.V., Akhmadeeva L.R., Danilov A.B., Doronina O.B., Koreshkina M.I. et al. Optimization of migraine attacks relief. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-126-133>.
- Ong J.J.Y., De Felice M. Migraine treatment: current acute medications and their potential mechanisms of action. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):274–290. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>.
- Bird S., Derry S., Moore A. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD008616. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008616.pub2>.
- Abram J.A., Patel P. Zolmitriptan. 2022 Jul 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557649>.
- Uemura N., Onishi T., Mitaniyama A., Kaneko T., Ninomiya K., Nakamura K., Tatenio M. Bioequivalence and rapid absorption of zolmitriptan nasal spray compared with oral tablets in healthy Japanese subjects. *Clin Drug Investig.* 2005;25(3):199–208. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525030-00006>.
- Dodick D., Brandes J., Elkind A., Mathew N., Rodichok L. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *CNS Drugs*. 2005;19(2):125–136. <https://doi.org/10.2165/00023210-200519020-00003>.
- Goadsby P.J., Yates R. Zolmitriptan intranasal: a review of the pharmacokinetics and clinical efficacy. *Headache*. 2006;46(1):138–149. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00301.x>.
- Yates R., Nairn K., Dixon R., Seaber E. Preliminary studies of the pharmacokinetics and tolerability of zolmitriptan nasal spray in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(11):1237–1243. <https://doi.org/10.1177/009127002762491325>.
- Peterlin B.L., Rapoport A.M. Clinical pharmacology of the serotonin receptor agonist, zolmitriptan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3(6):899–911. <https://doi.org/10.1517/17425255.3.6.899>.
- Kågedal M., Zingmark P.H., Hedlund C., Yates R. True nasopharyngeal absorption of zolmitriptan after administration via nasal spray in healthy male volunteers. *Am J Adv Drug Deliv.* 2005;3:133–140. <https://doi.org/10.2165/00137696-200503020-00005>.
- Charlesworth B.R., Dowson A.J., Purdy A., Becker W.J., Boes-Hansen S., Farkkila M. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs*. 2003;17(9):653–667. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317090-00005>.
- Gawel M., Aschoff J., May A., Charlesworth B.R.; REALIZE Study Team. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine – results from phase 1 of the REALIZE Study. *Headache*. 2005;45(1):7–16. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05004.x>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl. 11):S240–S2. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588748>.
- Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2002. 312 с. Режим доступа: http://bono-esse.ru/blizzard/Biblio/OZZ/Statistika/Rebrova_Statisticheskij_analiz_medicinskih_dannyh_Primenenie_paketa_prikladnyh_programm_STATISTICA_2002.pdf.
- Dowson A.J., Charlesworth B.R., Green J., Färkkilä M., Diener H.C., Hansen S.B., Gawel M.; INDEX Study Group. Zolmitriptan nasal spray exhibits good long-term safety and tolerability in migraine: results of the INDEX trial. *Headache*. 2005;45(1):17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05005.x>.
- Dahlöf C.G., Linde M., Kerekes E. Zolmitriptan nasal spray provides fast relief of migraine symptoms and is preferred by patients: a Swedish study of preference in clinical practice. *J Headache Pain*. 2004;5:237–242. <https://doi.org/10.1007/s10194-004-0132-3>.
- Bhattacharyya R., Laha D., Gangopadhyay P.K. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in management of acute migraine. *Ann Neurosci*. 2012;19(1):25–26. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.180406>.
- Lewis D.W., Winner P., Hershey A.D., Wasiewski W.W.; Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics*. 2007;120(2):390–396. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0085>.
- Diener H.C., Evers S. Effectiveness and satisfaction with zolmitriptan 5 mg nasal spray for treatment of migraine in real-life practice: results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(1):59–66. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727010-00005>.
- Rapoport A., Winner P. Nasal delivery of antimigraine drugs: clinical rationale and evidence base. *Headache*. 2006;46(Suppl. 4):192–201. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00603.x>.
- Syrett N., Abu-Shakra S., Yates R. Zolmitriptan nasal spray: advances in migraine treatment. *Neurology*. 2003;61(Suppl. 4):27–30. https://doi.org/10.1212/WNL.61.8_suppl_4.S27.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Амелин
Концепция и дизайн исследования – А.В. Амелин, Ю.С. Ваганова, М.И. Корешкина
Написание текста – А.В. Амелин, Ю.С. Ваганова, Н.М. Терещенко
Сбор и обработка материала – М.И. Корешкина, Ю.С. Ваганова, Н.М. Терещенко
Обзор литературы – А.В. Амелин, Ю.С. Ваганова, М.И. Корешкина
Перевод на английский язык – Н.М. Терещенко
Анализ материала – А.В. Амелин, Ю.С. Ваганова
Статистическая обработка – Ю.С. Ваганова, Н.М. Терещенко
Редактирование – А.В. Амелин, Ю.С. Ваганова, Н.М. Терещенко
Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Амелин

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Amelin
Study concept and design – Alexander V. Amelin, Iuliana S. Vaganova, Marina I. Koreshkina

Text development – Alexander V. Amelin, Iuliana S. Vaganova, Nikolai M. Tereshchenko
Collection and processing of material – Iuliana S. Vaganova, Marina I. Koreshkina, Nikolai M. Tereshchenko
Literature review – Alexander V. Amelin, Iuliana S. Vaganova, Marina I. Koreshkina
Translation into English – Nikolai M. Tereshchenko
Material analysis – Alexander V. Amelin, Iuliana S. Vaganova
Statistical processing – Iuliana S. Vaganova, Nikolai M. Tereshchenko
Editing – Alexander V. Amelin, Iuliana S. Vaganova, Nikolai M. Tereshchenko
Approval of the final version of the article – Alexander V. Amelin

Информация об авторах:

Амелин Александр Витальевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, невролог, руководитель центра диагностики и лечения головной боли, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; avamelin@mail.ru

Ваганова Юлиана Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, невролог, врач центра диагностики и лечения головной боли, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ulianasamul@yandex.ru

Корешкина Марина Игоревна, д.м.н., невролог, руководитель центра лечения головной боли, Медицинская клиника «Медицинская коллегия АдельМед»; 197046, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мичуринская, д. 1; m.koreshkina@mail.ru

Терещенко Николай Михайлович, невролог, врач центра диагностики и лечения головной боли, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; nickolaitereshenko@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander V. Amelin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Neurology, Neurologist, Head of Headache Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; avamelin@mail.ru

Iuliana S. Vaganova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Neurology, Neurologist, Physician of Headache Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; ulianasamul@yandex.ru

Marina I. Koreshkina, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, Head of Headache Centre, Medical College AdelMed, Medical Clinic; 1, Michurinskaya St., St Petersburg, 197046, Russia; m.koreshkina@mail.ru

Nikolai M. Tereshchenko, Neurologist, Physician of Headache Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; nickolaitereshenko@yandex.ru

Новая коронавирусная инфекция как фактор риска развития туберкулеза: клиническое наблюдение

О.Е. Русских¹, <https://orcid.org/0000-0001-7163-640X>, oleg22@mail.ru

П.Г. Сысоев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4898-4550>, docspg@yandex.ru

Д.А. Кудлай^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>, D624254@gmail.com

¹ Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

² Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

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

Резюме

Новая коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением дыхательных путей. Морфологические изменения в легких при новой коронавирусной инфекции характеризуются поражением лимфоцитов, эндотелиоцитов, макрофагов, моноцитов и диффузным поражением альвеол с локальными кровоизлияниями и скоплением жидкости и фибрина в их просвете и развитием резидуальных изменений в форме фиброза. Возникающие в результате изменения в органе-мишени могут привести к активации оппортунистических инфекций, в т. ч. туберкулеза. Приводится клиническое наблюдение дебюта развития туберкулезного процесса у пациентки, перенесшей новую коронавирусную инфекцию с остаточными изменениями в легочной ткани в виде фиброза. Больная И., 30 лет, поступила в туберкулезный диспансер для обследования и лечения. В результате рентгенологического исследования выявлены признаки распада в шестом сегменте нижней доли правого легкого. Также получен положительный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии. Молекулярно-генетическое исследование мокроты подтвердило наличие микобактерий туберкулеза. Из анамнеза известно, что 5 мес. назад перенесла новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную молекулярно-генетическим методом, с поражением шестого сегмента правого легкого. По окончании лечения COVID-19 по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки – в шестом сегменте правого легкого после перенесенной пневмонии отмечены остаточные фиброзные изменения. Данное клиническое наблюдение показало, что наличие у больной остаточных фиброзных изменений в легких после перенесенного коронавирусного заболевания является фактором риска возникновения туберкулеза.

Ключевые слова: остаточные изменения, COVID-19, фиброз, группа риска, туберкулез

Для цитирования: Русских О.Е., Сысоев П.Г., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция как фактор риска развития туберкулеза: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2023;17(13):72–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-203>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New coronavirus infection as a risk-factor for the development of tuberculosis: a clinical observation

Oleg E. Russkikh¹, <https://orcid.org/0000-0001-7163-640X>, oleg22@mail.ru

Pavel G. Sysoev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4898-4550>, docspg@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>, D624254@gmail.com

¹ Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

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

Abstract

A new coronavirus infection is an acute viral disease with a primary lesion of the respiratory tract. Morphological changes in the lungs with a new coronavirus infection are characterized by damage to lymphocytes, endotheliocytes, macrophages, monocytes and diffuse lesions of the alveoli with local hemorrhages and accumulation of fluid and fibrin in their lumen and the development of residual changes in the form of fibrosis. The resulting changes in the target organ can lead to the activation of opportunistic infections, including tuberculosis. The clinical observation of the onset of a tuberculous process in a patient who had a new coronavirus infection with residual changes in the lung tissue in the form of fibrosis. Patient I., 30 years old, was admitted to a tuberculosis hospital for examination and treatment. The result of x-ray examination revealed signs of decay in the sixth segment of the lower lobe of the right lung. A positive sputum microscopy result for acid-fast mycobacteria was also obtained. Molecular genetic study of sputum confirmed the presence of Mycobacterium tuberculosis. From the anamnesis it is known that 5 months ago she suffered a new coronavirus infection, confirmed by a molecular genetic method, with a lesion of the sixth segment of the right lung. At the end of the treatment with COVID-19 were performed computed tomography of the chest

organs – residual fibrous changes were noted in the sixth segment of the right lung after pneumonia. This clinical observation showed that the presence of residual fibrotic changes in the lungs after suffering a coronavirus disease in a patient is a risk factor for tuberculosis.

Keywords: residual changes, COVID-19, fibrosis, risk group, tuberculosis

For citation: Russkikh O.E., Sysoev P.G., Kudlay D.A. New coronavirus infection as a risk-factor for the development of tuberculosis: a clinical observation. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):72–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-203>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время внимание всего мирового сообщества обращено к одной общей проблеме – распространению новой коронавирусной инфекции. Она стремительно распространялась по всему миру, и 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия COVID-19 [1].

Новая коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Вирус, проникнув через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, осуществляет репликацию в клетках реснитчатого эпителия с дальнейшим развитием иммунных нарушений, гипоксии, вторичной виремии и генерализацией инфекции. Морфологические изменения в легких при новой коронавирусной инфекции характеризуются возникновением выраженной воспалительной реакции с отеком и инфильтрацией макрофагами и нейтрофилами, некрозом и слущиванием эпителиальных клеток, повреждением эндотелия интерстициальных артериол, расширением межальвеолярных перегородок, формированием плевральных выпотов. В нижних отделах респираторного тракта коронавирус поражает лимфоциты, эндотелиоциты, макрофаги, моноциты и альвеолярные клетки с диффузным поражением альвеол с локальными геморрагиями и накоплением жидкости и фибрина в их просвете, а в последующем – с развитием остаточных изменений в виде фиброза. Цитопатическое повреждающее действие вируса, синдром гиперкоагуляции и формирование фиброза могут вызвать присоединение вторичной бактериальной флоры, а учитывая имеющиеся клеточные поражения и морфологические изменения, активацию оппортунистических инфекций, в частности туберкулеза [2–30].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим клиническое наблюдение развития туберкулезного процесса у больной, ранее перенесшей новую коронавирусную инфекцию, в результате которой в легочной ткани возникли остаточные изменения в виде фиброза.

Пациентка И., возраст 30 лет, поступила в туберкулезную больницу для дообследования по направлению первичной медицинской организации. Из анамнеза стало известно, что она всю жизнь проживает в сельской местности, имеет среднее профессиональное образование, последние 7 лет работала воспитателем в детском саду.

Питание полноценное, сбалансированное. Материально-бытовые условия удовлетворительные, проживает в частном благоустроенном доме вместе с мужем и одним ребенком. Домашних животных нет. Вредные привычки отрицает. Близкие родственники и окружение пациентки были обследованы, все здоровы, туберкулезный контакт не установлен. На диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере ранее не состояла. Профилактические флюорографические обследования проходила ежегодно, без патологических изменений. Хронических заболеваний не имеет. Болеет редко: острые респираторные заболевания 1–2 раза в год.

Больная считает, что заболевание возникло у нее 7 мес. назад, когда обратилась в поликлинику по месту медицинского обслуживания с жалобами на повышение температуры тела до 37,5 °С, слабость в течение всего дня, периодический сухой кашель. В поликлинике был взят мазок из носа и зева для исследования материала молекулярно-генетическим методом на новую коронавирусную инфекцию. Также была выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. Результат исследования материала из носа и зева на коронавирусную инфекцию был положительным – обнаружена РНК коронавируса. При обзорном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено. Назначено и проведено соответствующее противовирусное лечение в течение 14 дней в амбулаторных условиях, после чего была выписана без проведения молекулярно-генетического контроля эффективности лечения. Однако в последующие дни пациентка субъективно отмечала у себя сохранение слабости, сонливости, повышенной потливости, появление быстрой утомляемости. Принимала поливитамины, улучшения самочувствия не отмечала. Через 3 нед. после выписки у пациентки повысилась температура тела до 37,7 °С и появились периодические боли в грудной клетке справа при дыхании. На следующий день больная обратилась в поликлинику по месту жительства. Медицинским персоналом поликлиники назначено и проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки в прямой проекции, в результате которого были выявлены изменения, интерпретированные как внебольничная пневмония с локализацией в шестом сегменте правого легкого. Был взят мазок из носа и зева для исследования материала молекулярно-генетическим методом на новую коронавирусную инфекцию – получен положительный результат, обнаружена РНК коронавируса. Назначены повторно противовирусные и антибактериальные препараты на 14 дней в амбулаторных условиях. По окончании данного лечения жалоб больше не предъяв-

ляла и была проведена компьютерная томография органов грудной клетки для контроля эффективности проведенной терапии: в шестом сегменте правого легкого пневмоплеврорфиброз; воздушность остальной легочной ткани одинаковая по всем легочным полям; сосудистый рисунок не изменен; жидкости в задних плевральных синусах не выявлено; трахея и главные бронхи проходимы на всем протяжении, стенки не изменены; внутригрудные лимфатические узлы не увеличены; сердце в поперечнике не расширено; крупные сосуды без особенностей. Заключение: легкие без очаговых и инфильтративных теней, пневмоплеврорфиброз в шестом сегменте правого легкого. Пациентка была выписана с выздоровлением.

Через 5 мес. после выписки у больной появились общая слабость, сухой кашель и повышение температуры тела до 37,5 °С в основном в вечернее время. В связи с этим пациентка самостоятельно прошла спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки в частной клинике. Результат проведенного исследования: объем легких не изменен; левое легкое без очаговых и инфильтративных изменений; в шестом сегменте правого легкого выявлена фокусная тень размером 3,0 см с просветлением в центре и интенсивными очагами вокруг; просветы бронхов свободны, равномерно сужены, не изменены; корни структурны; жидкости в плевральных полостях не выявлено; увеличенных и измененных лимфоузлов не выявлено. Заключение: больше данных за инфильтративный туберкулез в шестом сегменте правого легкого с распадом. Рекомендована консультация терапевта и фтизиатра по месту медицинского обслуживания.

Вновь обратилась в поликлинику по месту жительства, где было назначено микроскопическое исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, полный анализ крови, полный анализ мочи, исследование крови на ВИЧ-инфекцию. Результат исследования: исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии – отрицательный, в гемограмме наблюдался лейкоцитоз

до $12,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения (12%), ускорение скорости оседания эритроцитов до 53 мм/ч, остальные показатели находились в пределах нормы. Полный анализ мочи без патологических изменений; исследование крови на ВИЧ-инфекцию дало отрицательный результат. С полученными данными пациентка направлена в противотуберкулезный диспансер, где была дообследована – выявлены кислотоустойчивые микобактерии при проведении люминесцентной микроскопии мокроты. При молекулярно-генетическом исследовании мокроты обнаружена ДНК микобактерии туберкулеза. Больной назначено противотуберкулезное лечение.

Таким образом, учитывая наличие у пациентки остаточных пневмоплеврорфиброзных изменений в правом легком после ранее перенесенной, лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции с длительным течением, мы предполагаем, что в данном случае это явилось основным фактором риска в возникновении туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение продемонстрировало, что пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, особенно тяжелое ее течение или с повторными эпизодами, должны наблюдаться в группе риска как лица, наиболее уязвимые по развитию туберкулеза, и требуют профилактического обследования на туберкулез 2 раза в год с применением не только лучевых методов обследования, но и иммунологических тестов. При появлении респираторных симптомов и длительности их более 2 нед., длительного астенического синдрома необходима консультация врача-фтизиатра с целью раннего выявления заболевания.



Поступила / Received 28.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.06.2023

Принята в печать / Accepted 18.06.2023

Список литературы / References

1. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демуря С.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020;6(2):8–30. <http://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>.
2. Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Protsenko D.D., Bagdasaryan T.R., Gretsov E.M., Demura S.A. et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Sudebnaia Medicina*. 2020;6(2):8–30. (In Russ.). <http://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>.
3. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
4. Casco N., Jorge A.L., Palmero D., Alfenaar J.W., Fox G., Ezz W. et al. TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(1):78–80. <http://doi.org/10.5588/ijtld.20.0786>.
5. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Chen B. et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021;27(2):151–165. <http://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>.
6. Шкляев А.Е., Лялина А.С., Горбунов Ю.В., Ватулин В.В., Ивонина Е.В. Клинические предикторы летальности пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. В: *Труды Ижевской государственной медицинской академии*. Ижевск: Ижевская государственная медицинская академия; 2021. Т. 59. С. 34–36. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47339356>.
7. Shklyayev A.E., Lyalina A.S., Gorbunov Yu.V., Vatulyn V.V., Ivonina E.V. Clinical predictors of mortality in patients with pneumonia caused by COVID-19. In: *Proceedings of the Izhevsk State Medical Academy*. Izhevsk; 2021. Vol. 59, pp. 34–36. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47339356>.
8. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
9. Chesnokova N.P., Morrison B.B., Bril' G.E., Polutova N.V. Дыхательная недостаточность, развивающаяся при нарушении диффузионной способности легких. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017;(2):46–48. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28769782>.
10. Chesnokova N.P., Morrison B.B., Brill G.E., Polutova N.V. Respiratory failure that develops when the diffusion capacity of the lungs is impaired. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2017;(2):46–48. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28769782>.
11. Харгазев Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А. и др. Фиброз легких как последствие COVID-19. Обзор литературы. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(2):143. <http://doi.org/10.17513/spno.31592>.
12. Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Mirzoyan E.A., Milakin A.G., Stateshny O.N., Leiman I.A. et al. Fibrosis of the lungs as a consequence of COVID-19. Literature review. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(2):143. (In Russ.) <http://doi.org/10.17513/spno.31592>.

9. Huang K.J., Su J.J., Theron M., Wu Y.C., Lai S.K., Liu C.C., Lei H.Y. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol.* 2005;75(2):185–194. <https://doi.org/10.1002/jmv.20255>.
10. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
11. Ерохина М.В., Лепеха Л.Н., Бочарова И.В., Ерохин В.В. Стимулирующее влияние легочного сурфактанта на разные этапы фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов в условиях туберкулезного воспаления. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(6):59–60. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/542/0>. Erokhina M.V., Lepekha L.N., Bocharova I.V., Erokhin V.V. Stimulating action of pulmonary surfactant on different stages of phagocytic activity of alveolar macrophages in tuberculous inflammation. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2015;(6):59–60. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/542/0>.
12. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. Легочный фиброз, ассоциированный с COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(7):492–496. <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496>. Kuzubova N.A., Titova O.N., Lebedeva E.S., Volchkova E.V. Pulmonary fibrosis associated with COVID-19. *RMI. Medical Review.* 2021;5(7):492–496. (In Russ.) <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496>.
13. Headey D., Heidkamp R., Osendarp S., Ruel M., Scott N., Black R. et al. Impacts of COVID-19 on childhood malnutrition and nutrition-related mortality. *Lancet.* 2020;396(10250):519–521. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31647-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31647-0).
14. Кудлай Д.А., Широбокков Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-COV-2 в условиях пандемии. *Врач.* 2020;31(8):5–10. <http://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-01>. Kudlay D.A., Shirobokov Ya.E., Gladunova E.P., Borodulina E.A. Diagnosis of COVID-19. Methods and problems of virus SARS-COV-2 detection under pandemic conditions. *Vrach.* 2020;31(8):5–10. (In Russ.) <http://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-01>.
15. Barry M. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the Middle East and North Africa: A Systematic Review. *Pulm Med.* 2021;2021:6680651. <https://doi.org/10.1155/2021/6680651>.
16. Алексеева Т.М., Исабекова П.Ш., Топузова М.П., Скрипченко Н.В. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии.* 2021;13(4):127–130. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-127-132>. Alekseeva T.M., Isabekova P.S., Topuzova M.P., Skripchenko N.V. New onset of generalized myasthenia gravis developed after a new coronavirus infection (COVID-19). *Jurnal Infekologii.* 2021;13(4):127–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-127-132>.
17. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Состояние иммунитета у лиц, имеющих длительный профессиональный контакт с туберкулезной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2014;(12):53–56. Режим доступа: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/316?locale=ru_RU. Salina T.Yu., Morozova T.I. Immunity in patients long occupationally exposed to tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014;(12):53–56. (In Russ.) Available at: https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/316?locale=ru_RU.
18. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию – COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2020;16(1):21–27. <https://doi.org/10.14341/ket12461>. Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S., Mokrysheva N.G. Adaptation of the hypothalamo-pituitary-thyroid and hypothalamo-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease – COVID-19 in the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2020;16(1):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12461>.
19. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Пасенко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):91–97. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200520>. Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Patsenko M.B., Kudriashov O.I., Chernetsov V.A., Kriukov E.V. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):91–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200520>.
20. Байтелиева А.К., Чубаков Т.Ч. Латентная туберкулезная инфекция и коронавирусная инфекция. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2021;(5):12–18. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1204>. Baytelieva A.K., Chubakov T.Ch. Latent tuberculosis infection and coronavirus infection. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2021;(5):12–18. (In Russ.) Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1204>.
21. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
22. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
23. Никитина А.Ю., Чимагомедова А.Ш., Левин О.С. Неврологические проявления COVID-19 у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2021;121(10–2):5–15. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211025>. Nikitina A.J., Chimagomedova A.Sh., Levin O.S. Neurological complications of COVID-19 in elderly people. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10–2):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211025>.
24. Емельянова Л.В., Шакиров Ш.Н., Толмачев Д.А. Оценка психического состояния пожилых людей в период пандемии COVID-19. *Modern Science.* 2020;(12–2):94–97. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44379132>. Emelyanova L.V., Shakirov Sh.N., Tolmachev D.A. Assessing the mental illness of people during the COVID-19 pandemic. *Modern Science.* 2020;(12–2):94–97. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44379132>.
25. Ерохин В.В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009;5(2):267–269. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12516070>. Erokhin V.V. Molecular, subcellular and cellular pathogenesis mechanisms of tuberculous pneumonia. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2009;5(2):267–269. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12516070>.
26. Екатеринчева О.Л., Малкова А.М., Карев В.Е., Кудрявцев И.В., Зинченко Ю.С., Потепун Т.Б. и др. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19. *Журнал инфектологии.* 2021;13(1):117–123. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-117-123>. Ekaterincheva O.L., Malkova A.M., Karev V.E., Kudryavtsev I.V., Zinchenko Yu.S., Potepun T.B. et al. Features of tuberculosis diagnosis in the COVID-19. *Jurnal Infekologii.* 2021;13(1):117–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-117-123>.
27. Шкляев А.Е., Лялина А.С., Хамидуллин А.А., Шабельник А.В., Ильин С.В. Характеристика летальности при пневмониях, вызванных новой коронавирусной инфекцией. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2021;13(3):29–45. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-3-29-45>. Shklyayev A.E., Lyalina A.S., Khamadullin A.A., Shabelnik A.V., Ilyin S.V. Characteristic of mortality in pneumonia caused by new coronavirus infection. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2021;13(3):29–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-3-29-45>.
28. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A., Kudlay D., Zinchenko Y., Glushkova A. et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021;10(11):1408. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111408>.
29. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I., Kudlay D., Korsunsky I., Beleniuk V., Borisov A. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses.* 2022;14(3):646. <https://doi.org/10.3390/v14030646>.
30. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Кудлай Д.А., Довгало И.Ф. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы. *Трансляционная медицина.* 2020;(3):30–37. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37>. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. Prospects for a COVID-19 treatment: review. *Translational Medicine.* 2020;(3):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай
 Концепция и дизайн исследования – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай
 Написание текста – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай
 Сбор и обработка материала – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай
 Обзор литературы – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай
 Перевод на английский язык – П.Г. Сысоев

Анализ материала – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай

Статистическая обработка – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай

Редактирование – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Д.А. Кудлай

Contribution of authors:

Concept of the article – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Study concept and design – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Text development – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Collection and processing of material – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Literature review – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Translation into English – Pavel G. Sysoev

Material analysis – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Statistical processing – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Editing – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Approval of the final version of the article – Oleg E. Russkikh, Pavel G. Sysoev, Dmitry A. Kudlay

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал 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.

Basic patient privacy consent: patient 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:

Русских Олег Евгеньевич, д.м.н., заведующий кафедрой фтизиатрии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; oleg22@mail.ru

Сысоев Павел Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; docspg@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; D624254@gmail.com

Information about the authors:

Oleg E. Russkikh, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Phthisiology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russia; oleg22@mail.ru

Pavel G. Sysoev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russia; docspg@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher Personalized Medicine Laboratories and of Molecular Immunology, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Professor of the Department of Pharmacology of the Institute Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; D624254@gmail.com

Возможности комбинированных растительных препаратов в лечении кашля

Н.И. Лapidус[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>, nat_lap@mail.ru

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

Резюме

Кашель является одним из самых частых поводов для обращения к врачу. Так как нарушение мукоцилиарного клиренса играет большую роль в патогенезе возникновения как острого, так и хронического кашля, то большое внимание в его лечении уделяется секретомоторной и секретолитической терапии. В настоящее время большую актуальность приобрели препараты, в состав которых входят лекарственные растения. Лекарственные компоненты, входящие в состав растительных муколитических препаратов, обладают комплексным действием, что позволяет эффективно справляться с кашлем на всех этапах заболеваний, сопровождающихся респираторными симптомами. Наиболее распространены среди них и широко применяются лист подорожника, лист мать-и-мачехи, трава термопсиса, корень ипекакуаны, корень алтея, корень солодки, плод аниса, трава тимьяна (чабреца), листья плюща, корни первоцвета. Одним из таких хорошо известных растительных лекарственных средств является Бронхипрет, имеющий в своем составе жидкие экстракты травы тимьяна и листьев плюща в составе сиропа и сухие экстракты травы тимьяна и корня первоцвета в составе таблеток Бронхипрет ТП. За счет своих компонентов Бронхипрет способствует нормализации выработки бронхиального секрета, обладает отхаркивающим, секретолитическим, противовоспалительным и бронхолитическим действием. В многочисленных клинических исследованиях доказана высокая эффективность и безопасность препарата Бронхипрет, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора при необходимости симптоматической терапии кашля как у детей, так и у взрослых при ОРВИ с кашлем.

Ключевые слова: кашель, мукоцилиарный клиренс, растительные лекарственные средства, тимьян, плющ, первоцвет

Для цитирования: Лapidус Н.И. Возможности комбинированных растительных препаратов в лечении кашля. *Медицинский совет*. 2023;17(13):77–85. <https://doi.org/10.21518/ms2023-219>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of combination herbal medicines in the treatment of cough

Natalya I. Lapidus[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2222-836X>, nat_lap@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Cough is one of the most common reasons for seeking medical attention. As impaired mucociliary clearance plays an important role in the pathogenesis of both acute and chronic cough, much attention is paid to secretomotor and secretolytic therapy in its treatment. Today, medicines that contain medicinal herbs have taken on a special importance. Medicinal components in the herbal mucolytic medicines have a complex effect, which allows to effectively cope with cough at all stages of diseases accompanied by respiratory symptoms. Plantain leaf, coltsfoot leaf, thermopsis grass, ipecac root, marshmallow root, licorice root, anise fruit, thyme (thyme) grass, ivy leaves, primrose roots are among the most common and frequently used components. Bronchipret is one of these well-known herbal medicines which as a syrup contains liquid extracts of thyme herb and ivy leaves and as Bronchipret TP tablets – dry extracts of thyme herb and primrose root. Due to its components, Bronchipret helps normalize production of bronchial secretions, and has an expectorant, secretolytic, anti-inflammatory and bronchodilator effect. Numerous clinical studies have proven high efficacy and safety of Bronchipret, which makes it possible to recommend it as a drug of choice when children and adults need symptomatic treatment of cough in ARVI with cough.

Keywords: cough, mucociliary clearance, herbal medicinal products, thyme, ivy, primula

For citation: Lapidus N.I. Therapeutic potential of combination herbal medicines in the treatment of cough. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(13):77–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-219>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что кашель является жизненно важным защитным рефлексом, предотвращающим аспирацию и улучшающим клиренс дыхательных путей [1]. Однако часто кашель перестает справляться со своей эвакуаторной функцией, теряет свое физиологическое предназначение и превращается в фактор, значительно снижающий качество жизни пациента [2]. Патологически чрезмерный и затяжной кашель является распространенной жалобой, затрагивающей, возможно, от 5 до 10% взрослого населения [3]. Эпидемиологические исследования, проведенные в 16 европейских странах на более чем 18 тыс. человек, свидетельствуют о том, что около 10% взрослого населения страдают хроническим сухим кашлем и почти столько же имеют постоянный продуктивный кашель [4]. При этом длительный кашель часто вызывает снижение качества жизни, приводящее к социальной изоляции, депрессии и трудностям в отношениях (табл. 1) [5].

Тем не менее следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев острый кашель обусловлен наличием острого инфекционного процесса в верхних и нижних дыхательных путях (табл. 2) [6]. В таком случае это один из наиболее распространенных симптомов, с которым пациенты обращаются за медицинской помощью [7]. По данным зарубежной статистики, 2/3 детей младше 5 лет хотя бы 1 раз в год посещают педиатров с симптомами простуды, при этом 3/4 из них беспокоит кашель [8, 9]. В Великобритании острый кашель наблюдается у 45–48 млн пациентов с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) ежегодно, при этом около 12 млн обращаются за медицинской помощью [10]. Продолжительность кашля при ОРВИ, по данным эпидемиологических исследований, у 35–40% детей школьного возраста составляет 10 дней, а у 10% детей дошкольного возраста сохраняется до 25 дней [11].

Комплексная защита дыхательных путей осуществляется с помощью естественных механизмов самоочищения: аэродинамическая фильтрация, мукоцилиарная транспортная система, кашель, и факторов неспецифической и специфической защиты. Совершенные, согласованно функционирующие защитные механизмы позволяют обеспечивать очистительную дренажную функцию дыхательных путей, стерильность респираторных отделов, восстановление нарушенных структур и функций респираторной системы. Основой для нормального функционирования слизистой оболочки дыхательных путей является мукоцилиарный клиренс (МЦК). Это неспецифический механизм местной защиты слизистой оболочки органов дыхания от внешних воздействий, включая инфекцию. Одна из основных функций МЦК – выведение назального, ринофарингеального, трахеобронхиального секрета, обусловленное колебательными движениями ресничек однослойного многоядного мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Сложная система, состоящая из реснитчатых и бокаловидных клеток, а также серозных и слизистых желез, называется мукоцилиарным аппаратом. МЦК является важнейшим механизмом, обеспечивающим

● Таблица 1. Последствия кашля

● Table 1. Consequences of cough

Соматические	Психологические
• Скелетно-мышечные боли в грудной клетке • Нарушения сна (как у самих пациентов, так и у их партнеров) • Головные боли • Охриплость голоса • Боль и першение в горле • Недержание мочи • Тошнота • Обмороки • Спонтанный пневмоторакс	• Раздражительность • Сильное утомление • Чувство неловкости, смущения • Страх из-за мыслей о тяжелом заболевании • Избегание общественных мест • Затруднения, связанные с профессиональной деятельностью • Напряжение в межличностных отношениях

● Таблица 2. Классификация кашля в зависимости от его длительности

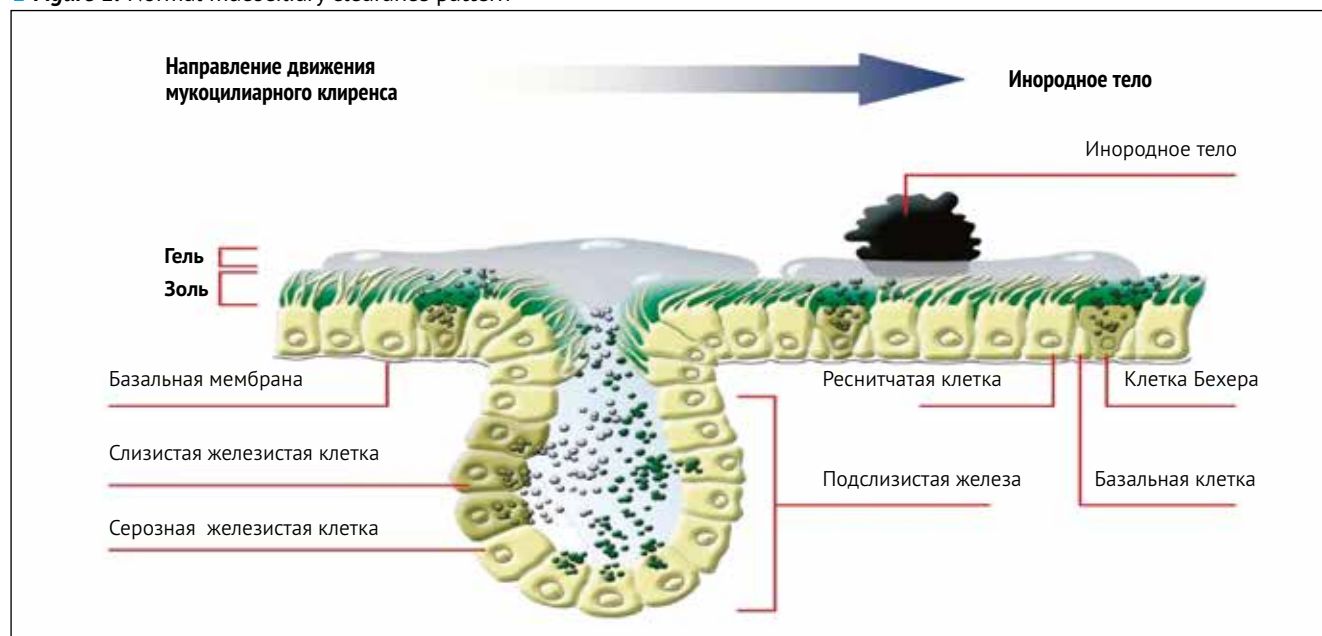
● Table 2. Classification of cough according to its duration

Вид	Продолжительность	Наиболее вероятная причина
Острый	До 4 нед.	Острый инфекционный процесс в верхних и нижних дыхательных путях
Подострый	От 4 до 8 нед.	Постинфекционный кашель; коклюш; активный или латентный процесс, обусловленный персистенцией внутриклеточных возбудителей
Хронический	От 8 нед.	Симптом широкого спектра заболеваний (бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, психогенный кашель)

санацию дыхательных путей, одним из основных механизмов системы местной защиты и обеспечивает необходимый потенциал барьерной, иммунной и очистительной функции респираторного тракта. Очистление дыхательных путей от чужеродных частиц и микроорганизмов происходит благодаря оседанию их на слизистых оболочках и последующему выведению вместе с продуцируемой слизью (рис. 1) [12–14].

В норме трахеобронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из 2 фаз: растворимой жидкой (золь) и нерастворимой вязкоэластичной (гель), а также имеет низкий уровень вязкости и высокий – текучести. По мере продвижения слизи от терминальных бронхиол к бронхам секрет смешивается с содержимым бокаловидных клеток и мукоидных желез, формируя гель (рис. 2). В патогенезе возникновения кашля при остром инфекционном процессе в основе лежит воспалительная реакция в слизистой оболочке дыхательных путей, сопровождаемая гиперсекрецией слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя. При этом развивается гиперплазия бокаловидных клеток. Основным проявлением этих процессов является подавление функции реснитчатого эпителия. Переход воспаления в хроническую форму приводит к морфологической перестройке слизистой оболочки и эпителия (рис. 3) [15]. При развитии воспалительных процессов увеличивается концентрация

- **Рисунок 1.** Схема мукоцилиарного клиренса в норме
 ● **Figure 1.** Normal mucociliary clearance pattern



- **Рисунок 2.** Состав бронхиального секрета
 ● **Figure 2.** Composition of bronchial secretions

1-й слой: слизистый (золь), в который погружены реснички. Образуется бокаловидными клетками и серозно-слизистыми железами. Состоит из воды (95%) и макромолекулярных соединений

2-й слой: муциновый (гель), представлен высокомолекулярными гликопротеидами, продуцируется бокаловидными клетками. От структуры муцинов зависит вязкость секрета. В нормальном бронхиальном секрете преобладают кислые муцины, при гнойно-воспалительных процессах – нейтральные

- **Рисунок 3.** Механизмы нарушения мукоцилиарного клиренса
 ● **Figure 3.** Mechanisms of impaired mucociliary clearance

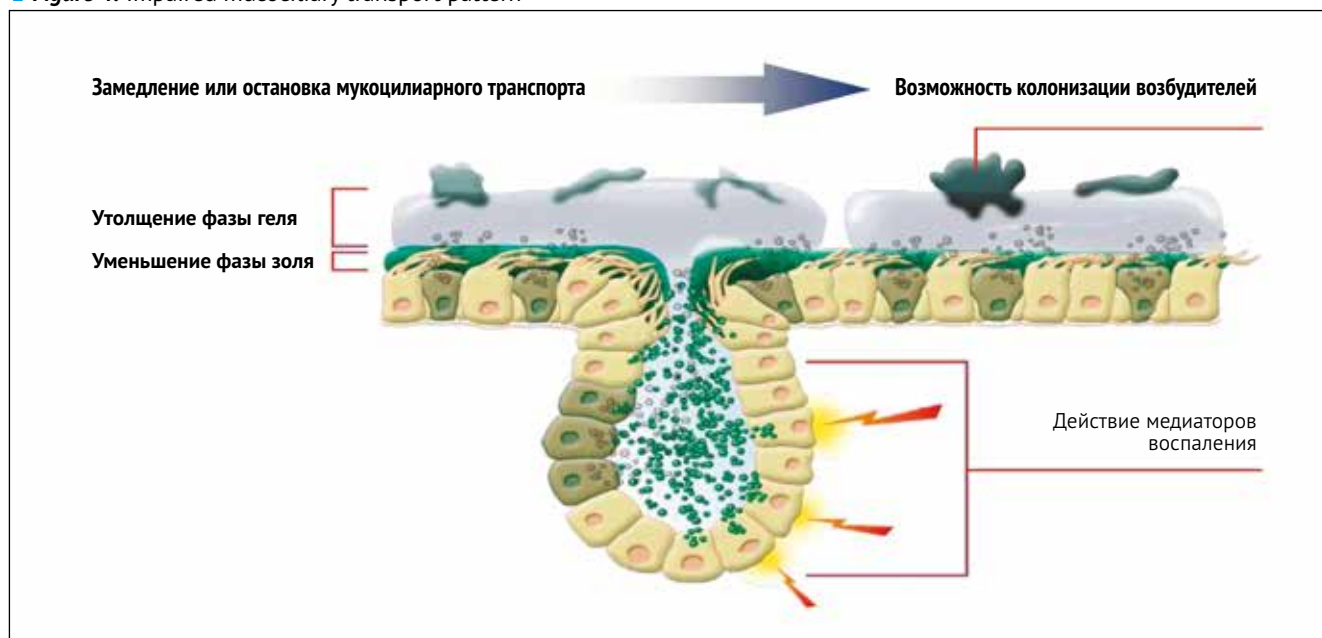
- Повреждение ресничек мерцательного эпителия
- Повышение количества, вязкости и адгезивности вырабатываемого секрета
- Замедление или полное прекращение транспортировки секрета

нейтральных и кислых гликопротеинов, что приводит к уменьшению содержания воды в составе слизи и увеличению концентрации муцинов. Одновременно отмечается гиперпродукция слизи, при этом она становится вязкой, ухудшается ее текучесть, развиваются функциональные или структурные нарушения мерцательного эпителия, что обуславливает неадекватный МЦК и способствует накоплению мокроты. При изменении реологических свойств секрета или его количества реснички не справляются с функцией очищения дыхательных путей, при этом кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева (рис. 4) [12, 16]. Воспалительный процесс в этом случае протекает с продукцией вязкой слизи, повышени-

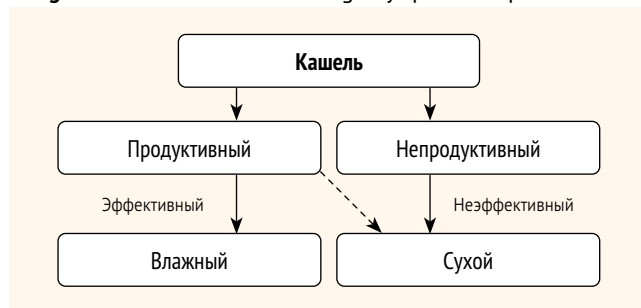
ем вязкоэластичных свойств бронхиального секрета, что сопровождается существенными качественными изменениями его состава – снижением содержания IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима, которые являются основными факторами местного иммунитета, обладающими противовирусной и противомикробной активностью. Скопление измененной слизи нарушает местный иммунологический ответ, т. е. происходит ослабление местной защиты органов дыхания. Избыточное слизеобразование нарушает дренажную функцию бронхов и приводит к обструкции. Трансформация слизистой мокроты в слизисто-гнойную и гнойную сочетается с еще большим повышением вязкости, обусловленным увеличением количества нейтральных муцинов при снижении продукции кислых. Этому также способствует полимеризация секрета за счет дисульфидных водородных связей между молекулами муцина. Все эти процессы приводят к повышению гидрофобности слизи и преобладанию фракции геля над золем. Наряду с объемом и вязкостью меняются эластические и адгезивные свойства мокроты вследствие активности протеолитических ферментов бактерий и собственных лейкоцитов, а также нарушения целостности слизистой оболочки бронхов [17, 18].

При выборе рациональной фармакотерапии также важно учитывать такие характеристики, как кашель непродуктивный, или сухой, и кашель продуктивный (т. е. с выделением мокроты) [19]. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительным поражением дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи [20]. Следует отметить, что при постназальном затеке у больных ринитами и синуситами может быть ложно продуктивный кашель. При этом продуктивный кашель может оказаться неэффективным, т. е. не выполняющим свою дренажную функцию (рис. 5, 6).

- **Рисунок 4.** Схема нарушения мукоцилиарного транспорта
 ● **Figure 4.** Impaired mucociliary transport pattern



- **Рисунок 5.** Характеристика кашля по экспекторации мокроты
 ● **Figure 5.** Characteristics of cough by sputum expectoration



- **Рисунок 6.** Причины неэффективности кашля
 ● **Figure 6.** Causes of nonproductive cough

- недостаточно выраженный кашлевой рефлекс
- слишком большая вязкость мокроты
- ригидность грудной клетки
- неглубокое дыхание

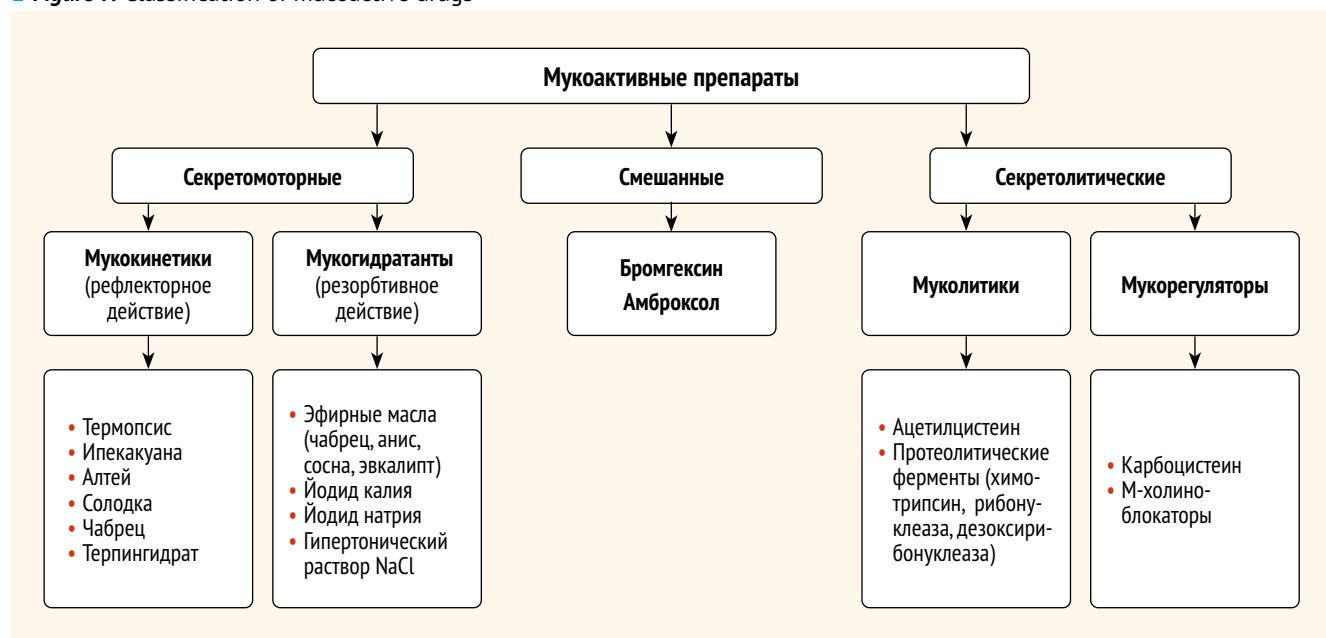
ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ КАШЛЯ

Выбор тактики лечения зависит от характеристики кашля. В случае упорного и навязчивого кашля необходимо подавлять избыточный кашлевой рефлекс, а при наличии у пациента густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты – улучшать МЦК и дренажную функцию дыхательных путей [21]. В таком случае для облегчения отхождения мокроты из дыхательных путей необходимо назначение лекарственной терапии. Для фармакологической терапии кашля существует несколько групп препаратов. Это лекарственные средства, подавляющие кашель (препараты центрального противокашлевого действия), и мукоактивные (прокашлевые) препараты. Использование препара-

тов первой группы показано только при наличии сухого надсадного кашля, чаще всего при респираторных инфекциях возможно в первые 1–2 дня, когда имеется выраженный сухой кашель, для улучшения качества жизни [22]. Однако при этом следует помнить, что их применение при наличии мокроты и совместно с муколитическими средствами строго противопоказано. Группа мукоактивных препаратов непосредственно влияет на свойства бронхиального секрета, его количество и вязкость. В связи с этим выделяют мукокинетики (отхаркивающие) – препараты, влияющие на золь-слой бронхиального секрета, а следовательно, отвечающие за его подвижность. Группа муколитиков влияет на вязкость и эластичность секрета, т. е. оказывает действие на его реологические свойства за счет воздействия на гель-слой. Третья группа – мукорегуляторы – оказывает непосредственное влияние на продукцию бронхиального секрета (рис. 7).

Успех противокашлевой терапии в первую очередь зависит от своевременного диагностирования заболевания и правильной оценки особенностей кашля: характера бронхиального секрета (слизистый или гнойный), его количества и вязкости, степени отхождения. В случае когда необходима эвакуация мокроты из дыхательных путей, наиболее эффективными являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления МЦК. Разжижение мокроты и снижение ее адгезивности облегчает отделение вязкого секрета и устраняет один из важных факторов бронхиальной обструкции, а следовательно, уменьшает вероятность микробной колонизации дыхательных путей [17]. В таком случае оправдано назначение экспекторантов (отхаркивающих средств). Эта группа препаратов неоднородна и содержит препараты прямого и непрямого

● **Рисунок 7.** Классификация мукоактивных препаратов
 ● **Figure 7.** Classification of mucoactive drugs



(рефлекторного) действия. Лекарственные средства с прямым действием на слизистую оболочку дыхательных путей (солевые растворы, щелочи, эфирные масла) стимулируют бронхиальные железы, в связи с чем золь-слой становится более жидким. Терапевтическая ценность этой группы неочевидна [22, 23]. Препараты непрямого действия после всасывания в желудочно-кишечном тракте способны выделяться слизистой бронхов. Они раздражают афферентные волокна парасимпатического нерва и слизистой оболочки желудка, что рефлекторно возбуждает дыхательный центр. В результате происходит стимуляция бронхиальных желез, что в свою очередь приводит к повышению подвижности бронхиального секрета, уменьшению сопротивления движению ресничек в перичилиарном слое, что способствует эвакуации мокроты [23].

При этом в настоящее время врачи во всем мире все чаще обращают свое внимание на средства природного происхождения [24]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство пациентов целесообразно лечить препаратами растительного происхождения [25]. Однако множество растительных препаратов не обладают широкой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности [26]. Поэтому необходимо использовать стандартизованные фитопрепараты, созданные при помощи современных технологий, имеющие необходимый уровень безопасности и возможность их длительного применения без побочных явлений с сохранением терапевтической эффективности [26]. Современной фитотерапии удалось преодолеть недостатки старых препаратов этой группы: отсутствие четкой дозировки (при самостоятельном приготовлении), риск побочных эффектов за счет неправильного дозирования, риск отравления при самостоятельном сборе (при неправильном определении растения) [27]. К преимуществам

препаратов растительного происхождения можно отнести низкий риск развития побочных эффектов: прием большинства лекарственных трав хорошо переносится пациентами, с меньшим количеством нежелательных последствий, чем у синтетических препаратов. Эти же качества фитопрепаратов делают возможным их продолжительное применение, особенно при лечении хронических заболеваний [26, 27]. Среди препаратов растительного происхождения отхаркивающее действие оказывают тимьян, душица, термопсис, корень алтея, корень солодки, корень первоцвета, корневища с корнями девясила, листья мать-и-мачехи, плюща, подорожника, эвкалипта и др. В каждом случае особенности оказываемого эффекта зависят от входящих в состав растений компонентов. Большинство фармакологических действий растительных препаратов в терапии бронхолегочных заболеваний реализуется в противовоспалительных, цитопротективных, противовирусных, антиоксидантных эффектах, улучшении МЦК и влиянии на реологические свойства мокроты. Зачастую используются комбинации 2 растительных веществ, которые дополняют и/или усиливают действие друг друга. Так, экстракт травы тимьяна, *Thymus vulgaris* L., является самым частым и популярным компонентом таких комбинаций. Исследования демонстрируют эффективность жидких экстрактов, содержащих тимьян в комбинации с другими растительными компонентами, по сравнению с плацебо у пациентов с острым бронхитом, сопровождающимся продуктивным кашлем. Так, в 2 плацебоконтролируемых исследованиях при использовании тимьяна вместе с первоцветом (Бронхипрет ТП) и комбинации тимьяна с плющом (Бронхипрет сироп) было продемонстрировано сокращение длительности острого бронхита приблизительно на 2 дня и более быстрое и эффективное снижение интенсивности кашля [28].

● **Рисунок 8.** Комплексное действие препарата Бронхипрет
 ● **Figure 8.** Complex action of Bronchipret



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ

Комбинация жидких экстрактов травы тимьяна и листьев плюща, далее называемая комбинацией тимьяна – плюща, представляет собой комбинацию экстрактов трав, разработанную для облегчения экспекторации мокроты и уменьшения частоты и тяжести кашля¹. Основными активными компонентами экстракта тимьяна являются эфирные масла, особенно тимол. Данные вещества оказывают местное воздействие на легкие, т. к. выводятся из организма через дыхательные пути, обеззараживая их, уменьшая спазм бронхов и оказывая секретолитическое действие, уменьшая вязкость мокроты за счет увеличения образования золь-фазы слизи². Экстракт листьев плюща оказывает рефлекторное отхаркивающее действие благодаря сапониновым компонентам³. Также механизм действия плюща заключается в усилении выработки сурфактанта и увеличении количества β_2 -адренорецепторов на поверхности альвеолярных клеток бронхиального дерева, к которым прикрепляется действующее вещество плюща α -гедерин, оказывающее бронхоспазмолитическое и отхаркивающее действие, что способствует предотвращению и уменьшению спазма бронхов. К тому же в 1949 г. A.J. Calabrese установлено, что сапонины плюща проявляют высокую антибактериальную активность [29]. Таким образом, комбинированный препарат обладает целым комплексом эффектов (рис. 8) [30]. Высокая безопасность применения тимьяна и плюща показана

в Европейских монографиях Европейского научного объединения по фитотерапии⁴ [29].

Многочисленные исследования показали эффективность Бронхипрета при лечении заболеваний нижних дыхательных путей. В рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в параллельных группах терапии комбинацией тимьяна – плюща или плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с кашлем, было показано, что терапия комбинацией тимьяна – плюща быстрее приводила к регрессии симптомов, особенно кашля, и увеличению числа пациентов, реагирующих на терапию, по сравнению с плацебо. При лечении комбинацией тимьяна – плюща наблюдалось более раннее начало терапевтического эффекта – примерно через 2 дня [31]. В другом известном исследовании B. Kemmerikh et al. в 2007 г. проводили оценку эффективности и безопасности комбинации сухого экстракта травы тимьяна и корня первоцвета и плацебо при лечении пациентов, страдающих острым бронхитом с кашлем. Клиническое исследование было проспективным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым 11-дневным с участием 361 пациента. Результаты этого исследования показали, что среднее снижение приступов кашля на 7–9-й день отмечалось в 67,1% случаев при использовании комбинации сухих экстрактов тимьяна + первоцвета по сравнению с 51,3% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Симптомы острого бронхита быстро уменьшились в обеих группах (улучшение по шкале BSS), но регресс был быстрее и ответ лучше в группе комбинации тимьяна + первоцвета по сравнению с плацебо к 4-му дню наблюдения (77,5 против 60,1%, $p = 0,0006$) и на 10-й день (92,9 против 75,8%, $p < 0,0001$). В целом

¹ Bronchipret® – Cough? Bronchitis? Thyme and ivy or thyme and primrose. Available at: <https://bionorica.com/products/respiratory-tract/bronchipret.html>.

² ESCOP Monographs. Serpylli herba. Wild Thyme. 2014. 14 p. Available at: <https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2015/09/Serpylli.pdf>.

³ ESCOP Monographs. Betulae folium. Birch Leaf. 2015. 14 p. Available at: <https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2016/01/Betula.pdf>.

⁴ ESCOP Monographs. Serpylli herba. Wild Thyme. 2014. 14 p. Available at: <https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2015/09/Serpylli.pdf>; ESCOP Monographs. Betulae folium. Birch Leaf. 2015. 14 p. Available at: <https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2016/01/Betula.pdf>.

нежелательные явления для комбинации тимьяна и первоцвета были редкими (1,6% пациентов), нетяжелыми и проходящими. Нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота) или аллергические реакции, которые отмечались при монотерапии корнем первоцвета и травой тимьяна, в данном исследовании не наблюдались [32].

Многочисленные российские исследования подтверждают эффективность и безопасность приема Бронхипрета как у взрослых, так и у детей. Так, в исследовании Л.Л. Нисевич и др. в 2008 г. было включено 50 детей в возрасте от 3 месяцев до 6 лет с диагнозом «острый бронхит». Основная группа (25 человек) принимала Бронхипрет в виде сиропа в дозировке соответственно возрасту, контрольная группа находилась на стандартной терапии. Результаты исследования показали, что уже к 5-му дню в группе детей, принимавших Бронхипрет-сироп, число эпизодов дневного кашля снизилось на 41%, а ночного – на 77%. Это позволило в том числе избежать приема антибактериальных препаратов, которые часто назначаются в подобных ситуациях [33].

Еще одно крупное постмаркетинговое исследование показало, что применение препарата Бронхипрет снижает частоту назначений антибиотиков у пациентов с аллергией. Под наблюдением в течение 4 лет находилось 648 пациентов, страдающих аллергическим риносинуситом, бронхиальной астмой легкой и средней тяжести течения. Пациентам первой группы, включавшей в себя 550 человек, лечение проводилось препаратом Бронхипрет. Остальные получали стандартную терапию ОРВИ. По результатам применения препарата при анализе клинических данных было отмечено сокращение частоты ОРВИ и обострений хронических инфекций верхних дыхательных путей в первой группе. Таким образом, был сделан вывод об эффективности Бронхипрета как для лечения, так и для профилактики ОРВИ [34].

Нельзя не упомянуть крупное рандомизированное многоцентровое исследование с двойным плацебо-контролем E-BRO-PCT, в котором было доказано, что Бронхипрет не менее эффективен, чем амоксициллин в лечении острого бронхита, а его применение совместно с амоксициллином повышает эффективность лечения. Пациенты набирались в 9 исследовательских центрах России. В исследование было включено 182 ребенка в возрасте от 2 до 6 лет, у которых оценивали эффективность и безопасность применения препарата Бронхи-

прет-сироп в лечении острого бронхита. Пациенты были распределены по группам в зависимости от вида терапии: фито-, антибактериальная или комбинированная. Всем детям определяли уровень прокальцитонина (ПКТ) – маркера бактериального воспаления – в образцах крови, взятых при включении в исследование. Эффективность терапии определяли путем общей оценки ответа на лечение на 7-й день. Доля детей с низким уровнем ПКТ, ответивших на лечение фитопрепаратом, была сравнима с группой терапии антибиотиком. Антибактериальная и фитотерапия имели сопоставимый профиль безопасности, но оценка врачами последней была несколько выше [35].

Нельзя также забывать, что мы привыкаем жить в эпоху новой коронавирусной инфекции, когда постоянно проводятся испытания как новых, так и хорошо себя зарекомендовавших препаратов, направленных против COVID-19. Необходимо отметить, что в исследовании антиковидной активности была изучена способность Бронхипрета ограничивать репликацию SARS-CoV-2 и его вирулицидная активность. Было отмечено 1000-кратное снижение вирусной нагрузки нецитотоксическими концентрациями Бронхипрет ТП, а также была установлена его прямая вирулицидная активность: через час инкубации с нецитотоксическими концентрациями препаратов число вирусных частиц снизилось на 38% [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Бронхипрет пациентами как взрослого, так и детского возраста. Бронхипрет как в форме сиропа, так и в таблетках приводил к значительному уменьшению кашля у большинства пациентов в срок 4–7 дней, что не требовало увеличения продолжительности терапии, а в ряде случаев отменяло потребность в назначении антибактериальных препаратов. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что Бронхипрет полностью отвечает требованиям безопасности и с успехом может быть применен у пациентов с явлениями острых респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем. 

Поступила / Received 28.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.04.2023

Принята в печать / Accepted 23.04.2023

Список литературы / References

1. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. *Кашель*. М.: МИА; 2013. 168 с. Sinopalnikov A.I., Klyachkina I. L. *Cough*. Moscow: MIA; 2013. 168 p. (In Russ.)
2. Шиленкова В.В. Кашель с позиции оториноларинголога. *Медицинский совет*. 2015;(15):84–88. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/393>. Shilenkova V.V. Cough from the otolaryngologist perspective. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(15):84–88. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/393>.
3. Song W., Chang Y., Faruqi S., Kim J., Kang M., Kim S. et al The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1479–1481. <https://doi.org/10.1183/09031936.00218714>.
4. Чучалин А.Г. (ред.) *Пульмонология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 800 с. Chuchalin A.G. (ed.) *Pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 800 p. (In Russ.)
5. Chamberlain S., Garrod R., Douiri A., Masefield S., Powell P., Bucher C. et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*. 2015;193(3):401–408. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9701-2>.
6. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и длительного кашля у детей. *Consilium Medicum*. 2017;19(11.1):7–16. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_11_1_pulmo/differentsialnaya-diagnostika-zatyazhnogo-i-khronicheskogo-kashlya-u-detey/.

- Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Udaltsova E.V. Differential diagnosis of prolonged cough in children. *Consilium Medicum*. 2017;19(11):7–16. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/consilium-medicum/cm2017/cm2017_11_1_pulmo/differentsialnaya-diagnostika-zatyazhnogo-i-khronicheskogo-kashlya-u-detey/.
7. Irwin R., Boulet L., Cloutier M., Fuller R., Gold P., Hoffstein V. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114 (Suppl. 2):133S–181S. https://doi.org/10.1378/chest.114.2_supplement.133S.
 8. De Blasio F., Dicpinigaitis P., De Danieli G., Lanata L., Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(5):337–342. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.05.010>.
 9. Булгакова В.А. Терапия кашля у детей с острыми респираторными инфекциями: как сделать обоснованный выбор. *Лечащий врач*. 2018;(9):46–49. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/09/15437080>. Bulgakova V.A. Cough therapy in children with acute respiratory infections: how to make an informed choice. *Lechaschi Vrach*. 2018;(9):46–49. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/09/15437080>.
 10. Morice A., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(1):1–24. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.065144>.
 11. Goldsobel A.B., Chippis B.E. Cough in the pediatric population. *J Pediatr*. 2010;156(3):352–358. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.004>.
 12. Konietzko N. Der mukoziliare transport und dessen therapeutische beeinflussarbeit. *Atemwegs- und Lungen-Kr*. 1985;(11):145–150.
 13. Лаберко Е.Л., Богомилский М.Р. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса (обзор литературы). *Вестник РМУ*. 2015;(1):60–64. Режим доступа: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2015/1/15/>. Laberko E.L., Bogomilskiy M.R. Modern view on Mucociliary Clearance Regulation: A Literature Review. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2015;(1):60–64. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2015/1/15/>.
 14. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт, как основной механизм защиты легких. *PMJ*. 2007;(5):357. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/. Novikov Yu.K. Mucociliary transport, as the main mechanism of lung protection. *RMJ*. 2007;(5):357. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/.
 15. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. *Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей*. М.: Медпрактика-М; 2013. 120 с. Mysernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. *Mucolytic and expectorant pharmacotherapy in lung diseases in children*. Moscow: Medpraktika-M; 2013. 120 p. (In Russ.)
 16. Dulfano M.J., Adler K.B. Physical properties of sputum. *Amer Rev Resp Dis*. 1975;112(3):341–347. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1080651/>.
 17. Денисова А.Р. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>. Denisova A.R. Approaches to the treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
 18. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет*. 2019;(11):82–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>. Mysernitskiy Yu.L., Sulaymanov S.A. Modern combined plant remedies in pulmonologist's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(11):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>.
 19. Banner A.S. Cough: Physiology, evaluation and treatment. *Lung*. 1986;164(2):79–92. <https://doi.org/10.1007/BF02713631>.
 20. Зайцев А.А. Кашель: в фокусе протуссивная терапия. *PMJ*. 2018; 26(10-1):22–25. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Kashely_vfokus_protussivnaya_terapiya/. Zaytsev A.A. Cough: in the focus of protussive therapy. *RMJ*. 2018; 26(10-1):22–25. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Kashely_vfokus_protussivnaya_terapiya/.
 21. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html>.
 22. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. *Кашель*. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2021. 84 с. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodicheskie_rekomendacii_dla_vrachej. Zaytsev A.A., Okovityi S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. *Cough: Guidelines for Physicians*. Moscow: Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko; 2021. 84 p. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodicheskie_rekomendacii_dla_vrachej.
 23. Мирошниченко Н.А., Митюк А.М., Рябинин В.А. Фитотерапия в комплексном лечении упорного кашля. *Медицинский совет*. 2016;(6):41–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-41-43>. Miroshnichenko N.A., Mityuk A.M., Ryabinin V.A. Phytotherapy in integrated treatment of persistent cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(6):41–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-41-43>.
 24. Делягин В.М. Выбор терапии кашля (развитие по спирали). *Медицинский совет*. 2019;(11):60–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-60-66>. Delagin V.M. Choice of therapy for coughing (spiral development). *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(11):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-60-66>.
 25. Baxter K., Aikman K., Bloor R., Brayfield A., Cadart C., Fowle K. et al. *BNF for Children (BNFC) 2018–2019*. Pharmaceutical Press; 2019. 1120 p. Available at: <https://medicalstudyzone.com/bnf-for-children-bnfc-2018-2019-pdf-free-download/>.
 26. Лазарева Н.Б., Карноух К.И. Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2020;(17):114–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-114-122>. Lazareva N.B., Karnoukh K.I. Herbal medicines: current use in the treatment of respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-114-122>.
 27. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>. Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in respiratory therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(15):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
 28. Бердникова Н.Г., Новиков К.Н., Климова О.Ю., Цыганко Д.В., Ленкова Н.И. Место растительных препаратов в лечении проявлений острого и хронического бронхитов. *PMJ*. 2017;(25):1868–1871. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Mesto_rastitelynykh_preparatov_v_lechenii_proyavleniy_ostrogo_i_hronicheskogo_bronhitov/. Berdnikova N.G., Novikov K.N., Klimova O.Yu., Tsyganko D.V., Lenkova N.I. Place of herbal preparations in the treatment of manifestations of acute and chronic bronchitis. *RMJ*. 2017;(25):1868–1871. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Mesto_rastitelynykh_preparatov_v_lechenii_proyavleniy_ostrogo_i_hronicheskogo_bronhitov/.
 29. Брежнева Т.А., Самсонова Н.Д., Солодухина А.А., Попова М.В., Сливкин А.И. Плющ обыкновенный и перспективы его использования в медицине. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация*. 2019;(1):127–141. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>. Brezhneva T.A., Samsonova N.D., Solodukhina A.A., Popova M.V., Slivkin A.I. Prospects of ivy's use in medicine. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2019;(1):127–141. (In Russ.) Available at: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
 30. Glatthaar-Saalmüller B., Fal A.M., Schönknecht K., Conrad F., Sievers H., Saalmüller A. Antiviral activity of an aqueous extract derived from *Aloe arborescens* Mill. against a broad panel of viruses causing infections of the upper respiratory tract. *Phytomedicine*. 2015;22(10):911–920. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.06.006>.
 31. Кеммерих Б., Эберхардт Р., Штаммер Х. Эффективность и переносимость комбинации травы тимьяна и плюща в виде жидкого экстракта против плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. Проспективное, двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование. *PMJ*. 2008;(20):1333–1340. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Effektivnosty_i_perenosimosty_kombinacii_travy_timyana_i_plyuscha_v_ide_gidkogo_ekstrakta_protiv_placebo_u_pacientov_stradayushih_ostрым_bronhitom_s_produktivnym_kashlem. Prospektivnoe_dvoynoe_slepoe_placebokontroliruemoe_klinicheskoe_issledovanie/. Kemmerikh B., Eberhardt R., Shtammer Kh. Efficacy and tolerability of the combination of thyme and ivy herb as a liquid extract against placebo in patients suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *RMJ*. 2008;(20):1333–1340. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelnykh_putey/Effektivnosty_i_perenosimosty_kombinacii_travy_timyana_i_plyuscha_v_ide_gidkogo_ekstrakta_protiv_placebo_u_pacientov_stradayushih_ostрым_bronhitom_s_produktivnym_kashlem. Prospektivnoe_dvoynoe_slepoe_placebokontroliruemoe_klinicheskoe_issledovanie/.
 32. Бердникова Н.Г. Использование фитопрепаратов в терапии бронхолегочных заболеваний. *PMJ*. 2014;(6):440. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Ispolzovanie_fitopreparatov_v_terapii_bronholegочnykh_zabolevaniy/#ixzz7ue6v00. Berdnikova N.G. The use of phytopreparations in the therapy of bronchopulmonary diseases. *RMJ*. 2014;(6):440. Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Ispolzovanie_fitopreparatov_v_terapii_bronholegочnykh_zabolevaniy/#ixzz7ue6v00.

33. Нисевич Л., Намазова Л., Волков К., Важнова И., Ботвиньева В., Зубкова И., Филянская Е. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(3):64–71. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/859>.
- Nisevich L., Namazova L., Volkov K., Vazhnova I., Botvinieva V., Zubkova I., Filianskaya E. Are the antibiotics always necessary for the treatment of the chronic cough among children? *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(3):64–71. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/859>.
34. Дрынов Г.И. Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. *ПМЖ*. 2011;(23):1426–1428. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnyh_infekciy_u_bolnykh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami/.
- Drynov G.I. Experience in the prevention and therapy of respiratory viral infections in patients with allergic diseases. *RMJ*. 2011;(23):1426–1428. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnyh_infekciy_u_bolnykh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami/.
35. Намазова-Баранова Л.С., Котлярова М.С., Ровенская Ю.В., Вавилова В.П., Новик Г.А., Ковтун О.П. и др. Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(5):22–29. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i5.1161>.
- Namazova-Baranova L.S., Kotlyarova M.S., Rovenskaya Y.V., Vavilova V.P., Novik G.A., Kovtun O.P. et al. Comparative Analysis of Effectiveness and Safety of Phytoand Antibiotic Therapy of Acute Bronchitis in Children: Results of a Multicenter Double Blind Randomized Clinical Trial. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(5):22–29. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i5.1161>.
36. De Pellegrin M.L., Rohrhofer A., Schuster P., Schmidt B., Peterburs P., Gessner A. The potential of herbal extracts to inhibit SARS-CoV-2: a pilot study. *Clin Phytosci*. 2021;7(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00264-6>.

Информация об авторе:

Лапидус Наталья Ильинична, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nat_lap@mail.ru

Information about the author:

Natalya I. Lapidus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nat_lap@mail.ru

Длительная кислородотерапия при хронической обструктивной болезни легких: результаты обсервационного когортного исследования

Г.С. Нуралиева^{1,2}, А.Е. Шмидт¹, Г.В. Неклюдова^{1,2}, В.В. Гайнитдинова¹, Н.А. Царева^{1,2}, С.Ю. Чикина¹, З.М. Мерзоева¹, Н.В. Трушенко^{1,2}, Н.А. Карчевская^{2,3}, И.С. Авдеев¹, В.В. Ткаченко¹, К.А. Крохин¹, С.Н. Авдеев^{1,2}✉, serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

Резюме

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока и являющееся следствием хронического воспаления дыхательных путей и ткани легкого в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Высокая распространенность ХОБЛ и высокий риск летальности среди пациентов уже долгое время остаются актуальной проблемой современного здравоохранения. Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ является хроническая дыхательная недостаточность (ХДН). Использование кислорода у пациентов с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется длительной кислородотерапией (ДКТ).

Цель. Изучить влияние применения ДКТ на выживаемость пациентов с ХОБЛ, осложненной ХДН.

Материалы и методы. В исследование были включены 324 пациента в период с 2011 по 2017 г. с подтвержденным диагнозом ХОБЛ (средний ОФВ₁ – 31,6% должных), применявших ДКТ. Клинические данные получены из историй болезни пациентов. Группа контроля – пациенты с ХОБЛ, не получавшие ДКТ, – была также составлена на основании ретроспективных данных.

Результаты. Пятилетняя выживаемость пациентов с ХОБЛ, получавших ДКТ, составила 54,6 (95% ДИ 49,3–60,4) % (всего 324 чел., из них умерли 177, выжили 138, цензурированных 9), в группе контроля – 34,7 (95% ДИ 30,6–39,3) % (всего было 482 чел., из них умерли 298, выжили 166, цензурированных 18) ($p < 0,001$).

Заключение. Применение ДКТ положительно влияет на выживаемость пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая дыхательная недостаточность, гипоксемия, хроническая обструктивная болезнь легких, длительная кислородная терапия, выживаемость

Для цитирования: Нуралиева Г.С., Шмидт А.Е., Неклюдова Г.В., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Чикина С.Ю., Мерзоева З.М., Трушенко Н.В., Карчевская Н.А., Авдеев И.С., Ткаченко В.В., Крохин К.А., Авдеев С.Н. Длительная кислородотерапия при хронической обструктивной болезни легких: результаты обсервационного когортного исследования. *Медицинский совет.* 2023;17(13):86–94. <https://doi.org/10.21518/ms2023-174>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease: results from an observational cohort study

Galiya S. Nuralieva^{1,2}, Anna E. Shmidt¹, Galina V. Nekludova^{1,2}, Viliya V. Gaynitdinova¹, Natalya A. Tsareva^{1,2}, Svetlana Yu. Chikina¹, Zamira M. Merzhoeva¹, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Natalia A. Karchevskaya^{2,3}, Ivan S. Avdeev¹, Vadim V. Tkachenko¹, Kirill A. Krokhin¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}✉, serg_avdeev@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by the persistent restriction of airflow and is a consequence of chronic inflammation of the respiratory tract and lung tissue in response to exposure to inhaled damaging particles or gases. The high prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and the high risk of mortality among patients has long been an important problem of the modern healthcare. One of the most severe complications of COPD is chronic respiratory failure. The use of oxygen in patients with chronic hypoxemia should be constant, prolonged and as usually carried out at home; therefore, this form of therapy is called long-term oxygen therapy (LTOT).

Aim. To determine the effect of the use of LTOT on survival in patients with COPD and chronic respiratory failure.

Materials and methods. 324 patients were retrospectively included in the study. They were hospitalized in the period from 2011 to 2017 with a confirmed diagnosis of COPD with FEV_1 31,6% predicted used LTOT. Clinical data were obtained from patient medical histories. The control group (patients with COPD who did not receive LTOT) was also compiled based on retrospective data.

Results. The 5-year survival rate of patients with COPD treated with LTOT was 54.6 (95% CI 49.3–60.4) % (a total of 324 people, 177 of them died, 138 survived, 9 people were censored), in the control group – 34.7 (95% CI 30.6–39.3) % (482 in total people, 298 of them died, 166 survived, 18 censored) ($p < 0.001$).

Conclusions. The use of LTOT has a significantly positive effect on the survival of patients with COPD.

Keyword: chronic respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease, hypoxemia, long-term oxygen therapy, survival

For citation: Nuralieva G.S., Shmidt A.E., Nekludova G.V., Gaynitdinova V.V., Tsareva N.A., Chikina S.Yu., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Karchevskaya N.A., Avdeev I.S., Tkachenko V.V., Krokhin K.A., Avdeev S.N. Long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease: results from an observational cohort study. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-174>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока и являющееся следствием хронического воспаления дыхательных путей и ткани легкого в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире: от ХОБЛ каждый год умирают около 2,8 млн человек (4,8% всех причин смерти)¹. Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее тяжелых осложнений хронических заболеваний легких (в том числе ХОБЛ) и занимает ведущее место среди всех причин смерти. ХДН чаще всего развивается на поздних (терминальных) стадиях болезни легких, а ее основным признаком является развитие гипоксемии (снижение содержания кислорода в артериальной крови) [2]. Нарушения газообмена – одно из основополагающих звеньев патогенеза ХОБЛ – напрямую связано с развитием гипоксемии и гиперкапнии. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентилиционно-перфузионного соотношения (V_A/Q): участки легких с низким соотношением V_A/Q вносят основной вклад в развитие гипоксемии [1].

Важнейшим компонентом комплексной терапии ХДН, вызванной ХОБЛ, на протяжении многих лет является длительная кислородотерапия (ДКТ). Первые указания о применении кислорода при лечении различных заболеваний относятся к концу XIX в. [3]. На сегодняшний день показаниями к назначению ДКТ являются $PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст. в покое, $SpO_2 \leq 88\%$ либо PaO_2 56–59 мм рт. ст., $SpO_2 \sim 88\%$ при наличии клинической картины легочного сердца, полицитемии или отеков [4]. Чаще всего длительная кислородная терапия назначается пожизненно продолжительностью не менее 15 ч в сутки [5]. Перерывы между сеансами могут быть не более 2 ч, более длительное использование (24 ч в сутки) не имеет преимуществ и может снизить

комплаентность пациентов [4]. Однако некоторое положительное влияние на коррекцию гипоксемии может оказывать и верно подобранная медикаментозная терапия. Мультицентровое исследование, проведенное во Франции под руководством Леви-Валенси, показало, что применение хорошо подобранной схемы лечения на протяжении 4 мес. способно повысить уровень PaO_2 выше 60 мм рт. ст. у 23 из 76 пациентов в отличие от исходного PaO_2 менее 60 мм рт. ст. Данный эффект был достигнут без применения оксигенотерапии или альмитрина [6].

Практическое использование кислорода было начато в 1920-х гг. Varach (США) с помощью портативных кислородных баллонов, применять которые можно было амбулаторно [7]. Первое основополагающее исследование по данной теме было опубликовано в 1967 г., когда при исследовании 6 пациентов с тяжелой хронической обструкцией дыхательных путей применение ДКТ улучшило клинический статус, физическую работоспособность, снизило вторичную эритроцитемию и легочную гипертензию [8]. Впоследствии два рандомизированных клинических исследования выявили явное преимущество в выживаемости при назначении ДКТ у пациентов с ХОБЛ [9, 10]. Дальнейшие исследования показали, что ДКТ оказывает и другие положительные эффекты: повышает качество жизни через 2 и 6 мес. после начала терапии [11], улучшает физическую работоспособность за счет увеличения доставки кислорода и сердечного выброса во время физической нагрузки [12], снижает количество госпитализаций [13].

Целью данного исследования являлась оценка влияния ДКТ на выживаемость пациентов с ХОБЛ, осложненной ХДН, в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2011 по 2017 г. были ретроспективно включены в исследование 324 пациента. Все они были госпитализированы с подтвержденным клиническим диагнозом ХОБЛ в стадии обострения в стационар г. Москвы, и после выписки им была инициирована ДКТ. Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании клинических симпто-

¹ World Health Organization. EVIPNet: Evidence-informed Policy Network. Available at: <https://www.who.int/initiatives/evidence-informed-policy-network>.

мов, признаков обструкции дыхательных путей (объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) <70%) и длительного анамнеза курения. Наличие ряда сопутствующих заболеваний, влияющих на выживаемость (патологии левых камер сердца или врожденные пороки сердца, интерстициальные заболевания легких, бронхоэктазы, рак легких), отсутствие обратной связи со стороны пациента, досрочное прекращение ДКТ и трансплантация легких являлись критериями исключения. Клинические данные были получены из историй болезни пациентов. Группа контроля (пациенты ХОБЛ, не получавшие ДКТ) была также составлена на основании ретроспективных данных.

Статистическая обработка данных проводилась в статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2). Описательная статистика количественных переменных представлена средним и стандартным отклонением, медианой и интерквартильным размахом. Для качественных признаков определяли абсолютные и относительные (в %) частоты. Сравнение двух выборок по количественным признакам проводили с помощью t-критерия Уэлча. Сравнения двух групп по качественным показателям проводили при помощи таблиц сопряженности критерием χ^2 Пирсона.

Для оценки относительного риска летального исхода применялась модель пропорциональных рисков Кокса. Проверка предпосылок применения метода проводилась с помощью теста Grambsch – Therneau [14]. Результаты представлены как рассчитанный относительный риск (ОР) и его 95%-й доверительный интервал (95% ДИ).

Для анализа выживаемости пациентов использовали метод Каплана – Майера. Представлена 5-летняя общая выживаемость и ее 95% ДИ. Также рассчитывалась медиана, среднее ограниченное время выживания и разница среднего времени выживания между группами. Для всех указанных показателей приводится 95% ДИ. Если медиана не была достигнута и (или) не представлялось возможным рассчитать верхнюю или нижнюю границу ДИ, ставилось значение NA. Для сравнения медиан дожития применялся критерий Манта – Кокса (Logrank test). Сравнение среднего времени дожития проводилось тестом RMST-test [15, 16]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика группы исследования представлена в таблице. Пациенты из исследуемой группы и группы контроля оказались сопоставимы по возрасту, полу и степени бронхиальной обструкции с исследуемой когортой.

В группе контроля 5-летняя выживаемость пациентов с ХОБЛ составила 34,7 (95% ДИ 30,6–39,3) % (всего было 482 чел., из них умерли 298, выжили 166, цензурированных 18). В то же время в группе пациентов с ХОБЛ, получавших ДКТ, 5-летняя выживаемость составила 54,6 (95% ДИ 49,3–60,4) % (всего 324 чел., из них умерли 177, выжили 138, цензурированных 9) (рис. 1). Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что у пациентов с ХОБЛ IV стадии применение ДКТ является

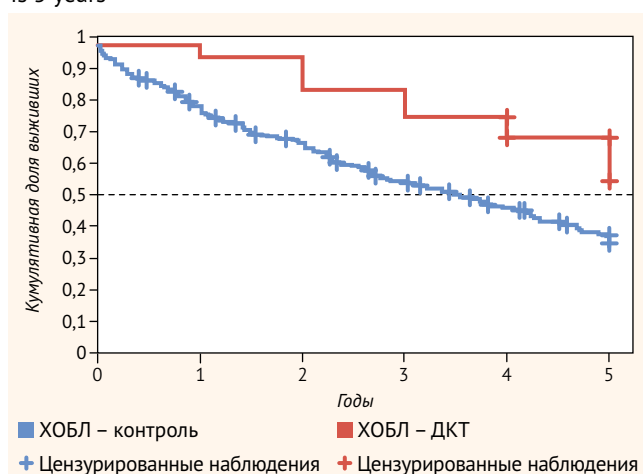
● **Таблица.** Характеристика группы исследования в сравнении с группой контроля

● **Table.** Characteristics of the study group vs control group

Показатель	Группа исследования	Группа контроля	p
N	324	482	–
Возраст, лет	71 ± 12	70 ± 10	0,15
Мужчины, n (%)	174 (53,7%)	490 (58%)	0,18
ОФВ1, % должных	31,6 ± 14,0	38,1 ± 16,0	0,07

● **Рисунок 1.** Кривые Каплана – Майера, характеризующие время дожития пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, в зависимости от наличия/отсутствия длительной кислородотерапии, срок наблюдения – 5 лет

● **Figure 1.** Kaplan-Meier survival curves for the patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on whether long-term oxygen therapy was provided, the follow-up period is 5 years



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДКТ – длительная кислородотерапия.

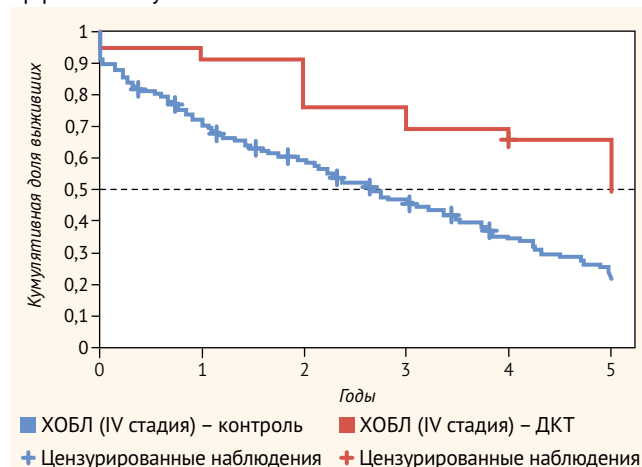
протективным фактором: риск летального исхода (в течение 5 лет после начала наблюдения) в группе пациентов, принимавших ДКТ, по сравнению с пациентами, не принимавшими ДКТ, был ниже в 1,9 раза (ОР 0,52 (0,39–0,64), $p < 0,001$, требование о пропорциональности рисков соблюдено – $p = 0,43$). Среднее усеченное (на уровне 5 лет) время дожития составило 3,1 (95% ДИ 2,9–3,4) года в группе контроля и 4,5 (95% ДИ 4,4–4,7) года – в группе пациентов, получавших ДКТ, разница времени дожития статистически значима – 1,1 (95% ДИ 0,8–1,38) года ($p < 0,001$). Медиана времени дожития в группе контроля составила 3,5 (95% ДИ 3,0–4,11) года, в группе пациентов, получавших ДКТ, – NA (95% ДИ 5–NA) лет ($p < 0,001$).

В группе контроля 5-летняя выживаемость пациентов с ХОБЛ IV стадии составила 21,4 (95% ДИ 16,8–27,3) %, в то время как в группе пациентов с ХОБЛ IV стадии, получавших ДКТ, 5-летняя выживаемость составила 48,7 (95% ДИ 41,8–56,7) % (рис. 2).

Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что у пациентов с ХОБЛ IV стадии применение ДКТ является протективным фактором: риск летального исхода (в течение 5 лет после начала наблюдения) в группе паци-

● **Рисунок 2.** Кривые Каплана – Майера, характеризующие время дожития пациентов с хронической обструктивной болезнью легких IV стадии, в зависимости от наличия/отсутствия длительной кислородотерапии, срок наблюдения – 5 лет

● **Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves for the patients with stage IV chronic obstructive pulmonary disease depending on whether long-term oxygen therapy was provided, the follow-up period is 5 years



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДКТ – длительная кислородотерапия.

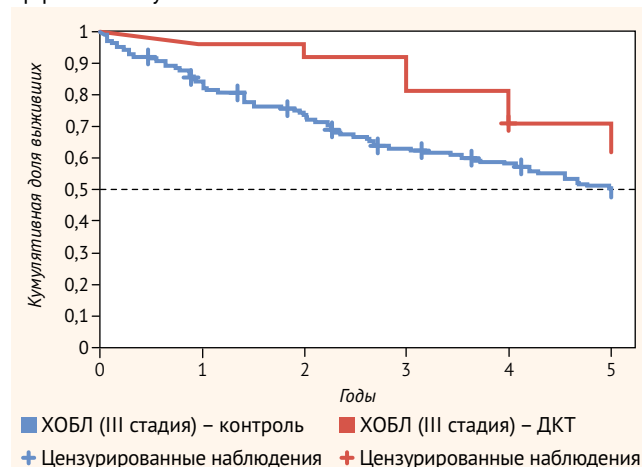
ентов, принимавших ДКТ, по сравнению с пациентами, не принимавшими ДКТ, был ниже в 2,4 раза (ОР 0,42 (0,3–0,5), $p < 0,001$). Среднее усеченное время дожития (на уровне 5 лет) составило 2,6 (95% ДИ 2,5–2,7) года в группе контроля и 4,0 (95% ДИ 3,8–4,2) года – в группе пациентов, получавших ДКТ, разница времени дожития статистически значима – 1,3 (95% ДИ 1,0–1,6) года ($p < 0,001$). Медиана времени дожития в группе контроля составила 2,7 (95% ДИ 2,2–3,4) года, в группе пациентов, получавших ДКТ, – 5,0 (95% ДИ 5,0–NA) года ($p < 0,001$).

У пациентов с III стадией ХОБЛ 5-летняя выживаемость в группе контроля составляла 47,3 (95% ДИ 43,5–56,8) %, в то время как у пациентов, получавших ДКТ, – 62,0 (95% ДИ 54,5–70,5) % (рис. 3). С помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса выявлено, что применение ДКТ у пациентов с III стадией ХОБЛ ассоциировано со снижением риска летального исхода в 1,7 раза (ОР 0,6 (95% ДИ 0,4–0,8), $p = 0,002$). Среднее усеченное время дожития (на уровне 5 лет) составило 3,5 (95% ДИ 3,3–3,8) года в группе контроля и 4,4 (95% ДИ 4,2–4,6) года – в группе пациентов, получавших ДКТ. Разница времени дожития статистически значима – 0,9 (95% ДИ 0,6–1,2) года, $p < 0,001$. Медиана времени дожития в группе контроля составила 5,0 (95% ДИ 4,2–NA) года. В группе пациентов, получавших ДКТ, медиана времени дожития не была достигнута ($p = 0,001$).

Несмотря на большую тяжесть состояния пациентов в исследуемой группе (ХОБЛ + ДКТ) в сравнении с группой контроля, ДКТ статистически значимо увеличивает 5-летнюю общую выживаемость и является протективным фактором у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени, осложненной ХДН: IV стадии – ОР 0,4 (95% ДИ 0,3–0,6), $p < 0,001$ и III стадии – ОР 0,6 (95% ДИ 0,4–1,0).

● **Рисунок 3.** Кривые Каплана – Майера, характеризующие время дожития пациентов с хронической обструктивной болезнью легких III стадии, в зависимости от наличия/отсутствия длительной кислородотерапии, срок наблюдения – 5 лет

● **Figure 3.** Kaplan-Meier survival curves for the patients with stage III chronic obstructive pulmonary disease depending on whether long-term oxygen therapy was provided, the follow-up period is 5 years



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДКТ – длительная кислородотерапия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что применение ДКТ оказывает положительное влияние на выживаемость пациентов с ХДН, вызванной ХОБЛ, к тому же в нашей работе обращает на себя внимание тот факт, что тяжесть течения ХОБЛ не препятствует увеличению продолжительности жизни.

Аналогичное отечественное исследование больных ХОБЛ не противоречит полученным нами данным: 435 пациентам была начата ДКТ, летальность к концу 1-го года кислородотерапии достигла 10,4%, к концу 2-го – 15,1%, возрастая до 27,0% на 3-м году и 38,3% – к концу 4-го года. В группе больных ХОБЛ с ХДН (262 пациента) применение ДКТ способствовало снижению числа тяжелых обострений заболевания и уменьшению материальных затрат на стационарное лечение таких пациентов [17].

Первые исследования, демонстрировавшие положительное влияние ДКТ на состояние пациентов, были опубликованы во второй половине XX в. [18]. В 1970 г. в исследовании T.A. Neff et al. было показано снижение смертности, связанное с легочным сердцем и тяжелой гипоксемией, на 30 и 40% соответственно [19].

Первые рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие преимущество в выживаемости больных ХОБЛ, использующих ДКТ, были опубликованы в 1980-х гг. Исследование Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980 (NOTT) включало 203 пациента с ХОБЛ и гипоксемией. Пациенты случайным образом были распределены на две группы: ДКТ не менее 18 ч в сутки и ночную ДКТ 12 ч. Общая смертность в группе ночной терапии кислородом была в 1,9 раза выше, чем в группе непрерывной терапии кислородом ($p = 0,01$): к концу первого года терапии летальность пациентов в группе ДКТ

не менее 18 ч составила 11,9% против 20,6% в группе ночной ДКТ. К концу 2-го года эти показатели составили 22,4 и 40,8% соответственно ($p < 0,01$). На втором этапе исследования было показано снижение уровня гематокрита в группе ДКТ в отличие от группы ночной кислородотерапии ($p = 0,008$ через 18 мес.), а также снижение сопротивления легочных сосудов на 11,1% в группе постоянной кислородотерапии по сравнению с увеличением на 6,5% в группе, применявшей кислород в ночное время ($p = 0,04$ через 6 мес.) [9].

Исследование Medical Research Council (MRC trial) включало 87 больных ХОБЛ с подтвержденной артериальной гипоксемией, при этом длительность ДКТ составила не менее 15 ч в сутки через носовые канюли со скоростью 2 л/мин. Значительные различия выживаемости группы ДКТ и контрольной группы были обнаружены через 500 дней от начала исследования, к концу 3-го года терапии летальность в группе ДКТ оказалась 45,2% против 66,7% в контрольной группе ($p < 0,05$), а в течение 5-летнего периода исследования вероятность выживания в группе ДКТ значительно улучшилась (62% против 16%), однако 10-летняя выживаемость составила всего 26% [10, 20]. По результатам исследования M.C. Machado et al. летальность у больных ХОБЛ на фоне ДКТ была достоверно выше среди женщин, чем среди мужчин (ОР 1,5 (95% ДИ 1,2–2,1); $p = 0,004$) [21].

Взятые вместе испытания NOTT и MRC демонстрируют, что доза кислорода имеет важное значение. Как группа ночной кислородотерапии в NOTT, так и группа лечения в MRC имела меньшую продолжительность воздействия кислорода по сравнению с группой непрерывного кислородного лечения в NOTT. Важно отметить, что только у пациентов, получавших непрерывную кислородную терапию, наблюдалось снижение гематокрита и легочного сосудистого сопротивления. Сравнивая контрольную группу MRC (без кислорода) с группой непрерывной кислородной терапии NOTT, у пациентов, получавших кислород, медиана выживаемости увеличилась в 2 раза [22].

Основные клинические выводы из этих двух и ряда последующих исследований заключались в том, что применение ДКТ имеет значительные преимущества у пациентов с ХОБЛ и тяжелой гипоксемией ($\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт. ст. в покое, $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ либо PaO_2 56–59 мм рт. ст., при наличии клинической картины легочного сердца, полицитемии или отеков), причем у пациентов с ХОБЛ с гипоксемией важен не только факт использования кислорода, но и продолжительность его применения в течение дня [23].

Хотя современные рекомендации рассматривают ДКТ только у пациентов с тяжелой гипоксемией в состоянии покоя, многие пациенты с ХОБЛ испытывают умеренную гипоксемию в состоянии покоя или во время сна или физических упражнений. Эффективность ДКТ у этих пациентов, которые не соответствуют фактическим рекомендациям, все еще является предметом дискуссий, и все еще продолжают обширные исследования, направленные на понимание возможных преимуществ ДКТ для выживания или функциональных результатов (ощущение одышки, частота обострений, госпитализации, способность к физической нагрузке и качество жизни у данной группы пациентов) [24].

В исследовании D. Górecka et al. 135 пациентов с ХОБЛ были случайным образом распределены в две группы (PaO_2 от 56 до 65 мм рт. ст. и O_2FV_1 0,83): 68 использовали ДКТ не менее 17 ч в день, остальные 67 составили группу контроля. Совокупная выживаемость составила 88% через 1 год, 77% – через 2 года и 66% – через 3 года. Не было обнаружено существенных различий в показателях выживаемости между пациентами, получавшими ДКТ, и контрольной группой, а более длительное использование кислорода (более 15 ч в день) не улучшало выживаемость [25].

В исследовании A. Chaouat et al. больные ХОБЛ с уровнем PaO_2 от 56 до 69 мм рт. ст. в дневное время и десатурацией ночью до SpO_2 ниже 90% в течение более 30% общего времени сна были случайным образом распределены на группу, получавших кислородную терапию ночью ($n = 41$) в объеме 2 л/мин в течение 8–10 ч каждую ночь, и контрольную ($n = 35$). За двухлетний период никаких существенных различий в смертности или легочной гемодинамике обнаружено не было, также не наблюдалось значительных различий в показателях спирометрии, газового состава артериальной крови [26]. Аналогичным является небольшое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование E.C. Fletcher et al. с участием 38 пациентов с ХОБЛ, умеренной гипоксемией ($\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст.) в дневное время и ночным снижением уровня сатурации. В ночное время они получали кислород со скоростью 3 л/мин в течение 36 мес. Данный вид терапии не повлиял на показатель смертности при сравнении исследуемой группы и группы контроля, но в группе кислородной терапии наблюдалась тенденция к снижению уровня давления в легочной артерии [27].

Также исследование P. Haidl et al. не показало достоверной разницы в показателях однолетней выживаемости у пациентов с умеренной гипоксемией при условии использования ДКТ: рандомизировали 28 пациентов с ХОБЛ и умеренной гипоксемией (PaO_2 $66,5 \pm 6,3$ мм рт. ст.), 14 из них получали ДКТ со скоростью 2 л/мин в течение 15 ч ежедневно, оставшиеся 14 были группой контроля. Хотя показатель одышки после физической нагрузки был значительно ниже в группе ДКТ ($4,5 \pm 1,5$), чем в контрольной группе ($5,7 \pm 1,9$), и время выдержки при велоэргометрии увеличилось с $6,4 \pm 2,7$ мин исходно до $7,1 \pm 2,7$ мин через 1 год в группе ДКТ и уменьшилось с $6,1 \pm 3,0$ до $4,9 \pm 3,8$ мин в контрольной группе ($p < 0,05$), никакой разницы в показателях однолетней выживаемости продемонстрировано не было (10/14 против 11/14) [28].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование 2016 г., самое масштабное по данной теме, включало 738 пациентов с умеренной гипоксемией в состоянии покоя (SpO_2 в состоянии покоя от 89 до 93%) или вызванной физической нагрузкой ($\text{SpO}_2 < 90\%$ в течение не менее 10 с во время теста 6-минутной ходьбы при поддержании насыщения более 80% в течение более 5 мин). Кислородная терапия проводилась непрерывно участникам с гипоксемией покоя (57% участников) и во время сна – участникам с гипоксемией при физической нагрузке (43%). В течение медианного периода наблюдения, составлявшего 18,4 мес., не было выявлено существенных различий между

группами в частоте летального случая или первой госпитализации [29]. Кроме того, частота обострений, качество жизни и функциональные показатели (депрессия, тревога и функциональный статус) были одинаковыми в исследуемых группах. Данное исследование имело ряд ограничений: возможность исключения пациентов с большим количеством симптомов из-за отказа от участия, отсутствие оценки ночной десатурации и влияния кислорода на физическую работоспособность, предполагаемое использование дополнительного оборудования 13 ч в день (не ясно, могло ли применение кислорода у этих пациентов в течение более длительных периодов привести к иным результатам).

Хотя теоретически начало ДКТ на ранней стадии ХОБЛ, до наступления необратимых изменений, представляется разумным, исследования, представленные на сегодняшний день, не показали никакой пользы [24]. Что касается имеющихся данных, то оксигенотерапия не показана пациентам с ХОБЛ с умеренной гипоксемией (SpO_2 89–93%), но в то же время – пациентам с ХОБЛ и тяжелой гипоксемией. Применение ДКТ рекомендовано не менее 15 ч в сутки [5].

Однако значительные улучшения у пациентов, применяющих ДКТ, связаны не только с увеличением продолжительности жизни, но и с улучшением ее качества и когнитивных функций: по данным исследования R.K. Heaton et al. длительное лечение кислородом связано с небольшим, но определенным улучшением функционирования мозга у пациентов с гипоксемией на фоне ХОБЛ, причем ДКТ имеет преимущества над ночной кислородотерапией в улучшении нейропсихологического функционирования, а также выживаемости [30]. Похожие результаты получены в исследовании J. Borak et al.: после применения ДКТ больными ХОБЛ с гипоксемией на протяжении 1 года были обнаружены значительные улучшения в запоминании, концентрации и устойчивости внимания, снижении утомляемости, а также улучшении настроения, повышении самооценки, уменьшении выраженности тревоги, психического стресса и депрессии. Однако эффекты кислородной терапии трудно отделить от эффектов других аспектов ухода, которые создают ощущение повышенной безопасности и благополучия [31].

Некоторые исследования свидетельствуют об улучшении переносимости физических нагрузок пациентами, использующими ДКТ. В исследовании I. Jarosch et al. пациенты с гипоксемией в состоянии покоя и пациенты с гипоксемией, вызванной физической нагрузкой, показали увеличение пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы на фоне кислородной терапии во время нагрузки в отличие от пациентов с нормоксемией на 37,40 м ($p < 0,001$) и 28,44 м ($p < 0,001$) соответственно. Увеличили дистанцию 6-минутной ходьбы до клинически значимых 30 м с помощью кислорода 42% пациентов 1-й группы и 47% пациентов 2-й [32]. Также толерантность к физической нагрузке на фоне применения ДКТ повышается в том числе у пациентов с легкой и умеренной гипоксемией. Во время физической нагрузки 10 пациентов с ХОБЛ тяжелой степени без клинически значимой десатурации выполнили 5 тестов с физической нагрузкой при 75% от максимально переносимой нормы нагрузки. Добавление кислорода во время физической нагрузки вызывало дозозависимое улучшение

выносливости и восприятия симптомов у пациентов с ХОБЛ без тяжелой гипоксии, что может быть частично связано со снижением гиперинфляции и замедлением ритма дыхания, эффект был максимален при FiO_2 0,5 [33].

В некоторых работах показано положительное влияние ДКТ на легочную гемодинамику. По результатам исследования E. Weitzenblum et al., проведенного в 1980-х гг., на фоне ДКТ снизилось давление в легочной артерии вследствие снижения легочного сосудистого сопротивления. Было выполнено 3 катетеризации правых отделов сердца у 16 пациентов на исходном этапе (в среднем за 47 мес. до начала ДКТ), непосредственно перед началом ДКТ и в среднем через 31 мес. после проведения ДКТ (15–18 ч в сутки). При отсутствии ДКТ показатель давления в легочной артерии повышался на 1,5 мм рт. ст. в год, тогда как во время ДКТ давление снижалось на 2,1 мм рт. ст. в год. Эти данные описывают влияние кислородной терапии на прогрессирование легочной гипертензии [34]. Более длительное исследование показало, что ДКТ в объеме 14–15 ч/сут привела к небольшому снижению легочной гипертензии в течение первых 2 лет применения с последующим возвратом к исходным значениям и стабилизацией показателя среднего давления в легочной артерии в течение 6 лет. Причем длительная стабилизация легочной гипертензии произошла, несмотря на прогрессирование ограничения воздушного потока и гипоксемию [35]. Важно отметить, что гемодинамический ответ на ДКТ является предиктором выживаемости [36]. Также в исследовании S.R. Selinger et al. сообщается, что положительные изменения, вызванные кислородом, обратимы при прерывании терапии. Измерение ряда показателей во время и после прекращения ДКТ показали, что отмена кислородотерапии приводит к увеличению индекса легочного сосудистого сопротивления на 31% в покое и на 29% – при нагрузке. Увеличение данного показателя происходит из-за повышения давления в легочной артерии без изменения давления в легочных капиллярах или сердечного индекса. В состоянии покоя повышение давления в легочной артерии, вызванное прекращением подачи кислорода, коррелировало со снижением насыщения артериальной крови кислородом ($r = 0,70$, $p < 0,01$). Прекращение подачи кислорода снижает артериальное и смешанное венозное давление кислорода и его доставку во время отдыха и физических упражнений [37].

Таким образом, многолетний опыт исследований влияния ДКТ на состояние пациентов с ХОБЛ демонстрирует широкий спектр положительных воздействий данного вида лечения, однако некоторые вопросы о применении ДКТ на сегодняшний день остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ДКТ у пациентов с ХОБЛ, осложненной ХДН, имеет благоприятное влияние на продолжительность жизни вне зависимости от тяжести состояния.



Поступила / Received 03.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023
Принята в печать / Accepted 15.06.2023

Список литературы / References

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356–392. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
- Авдеев С.Н. Длительная кислородная терапия при хронической дыхательной недостаточности. М.: НИИ пульмонологии; 2011. 22 с. Режим доступа: <https://lim-nn.ru/upload/iblock/d6f/jffmmegiafajzwcwq%20hjnypvk.pdf>. Avdeev S.N. Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure. Moscow: Research Institute of Pulmonology; 2011. 22 p. (In Russ.) Available at: <https://lim-nn.ru/upload/iblock/d6f/jffmmegiafajzwcwq%20hjnypvk.pdf>.
- Годяев М.Я., Мухарьямов Ф.Ю., Григорьянц Р.А., Пашкова Т.Л., Третьяков А.В. Применение длительной оксигенотерапии у больного с дыхательной недостаточностью тяжелой степени. *Пульмонология*. 1995;(2):63–65. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3689/>.
- Godyaev M.Ya., Mukharlyamov F.Yu., Grigoryants R.A., Pashkova T.L., Tretyakov A.V. Long duration oxygenotherapy use in patient with severe breathlessness. *Pulmonologiya*. 1995;(2):63–65. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3689/>.
- Ahmadi Z., Sundh J., Bornefalk-Hermansson A., Ekström M. Long-Term Oxygen Therapy 24 vs 15 h/day and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0163293. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163293>.
- Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J., Ghazipura M., Hossain T., Tan A.M. et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):e121–e141. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3608ST>.
- Садуль П. Длительная кислородотерапия у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью. *Пульмонология*. 1992;(2):22–25. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3982>.
- Sadoul P. Long-term oxygen therapy in patients with severe respiratory failure. *Pulmonologiya*. 1992;(2):22–25. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3982>.
- Tiep B.L., Lewis M.I. Oxygen conservation and oxygen-conserving devices in chronic lung disease. A review. *Chest*. 1987;92(2):263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.92.2.263>.
- Levine B.E., Bigelow D.B., Hamstra R.D., Beckwith H.J., Mitchell R.S., Nett L.M. et al. The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia. *Ann Intern Med*. 1967;66(4):639–650. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-66-4-639>.
- Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391–398. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>.
- Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;317(8222):681–686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91970-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91970-X).
- Eaton T., Lewis C., Young P., Kennedy Y., Garrett J.E., Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med*. 2004;98(4):285–293. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.10.008>.
- Morrison D.A., Stovall J.R. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest*. 1992;102(2):542–550. <https://doi.org/10.1378/chest.102.2.542>.
- Ringbaek T.J., Viskum K., Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*. 2002;20(1):38–42. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00284202>.
- Grambsch P.M., Therneau T.M. Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. *Biometrika*. 1994;81(3):515–526. <https://doi.org/10.1093/biomet/81.3.515>.
- Uno H. Vignette for survRM2 package: Comparing two survival curves using the restricted mean survival time. *The Comprehensive R Archive Network*. 2017. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/survRM2/vignettes/survRM2-vignette3-2.html>.
- Royston P., Parmar M.K. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:152. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-152>.
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А., Козырев А.Г., Складарова Д.Б. Пятилетний опыт оказания медицинской помощи больным бронхолегочной патологией с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020;64(3):117–123. <https://doi.org/10.46563/0044-197X-2020-64-3-117-123>.
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchkov V.A., Kozirev A.G., Sklyarova D.B. Five-year experience in providing medical care to patients with bronchopulmonary pathology with chronic hypoxemic respiratory failure. *Health Care of the Russian Federation*. 2020;64(3):117–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/0044-197X-2020-64-3-117-123>.
- Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2015;25(4):469–476. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476>.
- Avdeev S.N. Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulmonologiya*. 2015;25(4):469–476. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476>.
- Neff T.A., Petty T.L. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med*. 1970;72(5):621–626. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-72-5-621>.
- Cooper C.B., Waterhouse J., Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax*. 1987;42(2):105–110. <https://doi.org/10.1136/thx.42.2.105>.
- Machado M.C., Krishnan J.A., Buist S.A., Bilderback A.L., Fazolo G.P., Santarosa M.G. et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):524–529. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1057OC>.
- Branson R.D. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care*. 2018;63(6):734–748. <https://doi.org/10.4187/respcare.06312>.
- Alshabani K., Stoller J.K. A Review of Long-term Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Pulm Med*. 2018;25(1):1–6. <https://doi.org/10.1097/CPM.0000000000000235>.
- Ergan B., Nava S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD Patients Who Do Not Meet the Actual Recommendations. *COPD*. 2017;14(3):351–366. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1319918>.
- Górecka D., Gorzelak K., Sliwiński P., Tobiasz M., Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52(8):674–679. <https://doi.org/10.1136/thx.52.8.674>.
- Chaouat A., Weitzenblum E., Kessler R., Charpentier C., Ehrhart M., Levi-Valensi P. et al. Sleep-related O2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1730–1735. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10081730>.
- Fletcher E.C., Luckett R.A., Goodnight-White S., Miller C.C., Qian W., Costaragos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO2 above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(5):1070–1076. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.5.1070>.
- Haidl P., Clement C., Wiese C., Dellweg D., Köhler D. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration*. 2004;71(4):342–347. <https://doi.org/10.1159/000079637>.
- Albert R.K., Au D.H., Blackford A.L., Casaburi R., Cooper J.A. Jr, Criner G.J. et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617–1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604344>.
- Heaton R.K., Grant I., McSweeney A.J., Adams K.M., Petty T.L. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1983;143(10):1941–1947. <https://doi.org/10.1001/archinte.1983.00350100121023>.
- Borak J., Sliwiński P., Tobiasz M., Górecka D., Zieliński J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996;51(1):7–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8901313/>.
- Jarosch I., Gloeckl R., Damm E., Schwedhelm A.L., Buhrow D., Jerrentrup A. et al. Short-term Effects of Supplemental Oxygen on 6-Min Walk Test Outcomes in Patients With COPD: A Randomized, Placebo-Controlled, Single-blind, Crossover Trial. *Chest*. 2017;151(4):795–803. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.044>.
- Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J*. 2001;18(1):77–84. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00082201>.
- Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M., Mammosser M., Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(4):493–498. <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.4.493>.
- Zieliński J., Tobiasz M., Hawrytkiewicz I., Sliwiński P., Pałasiwicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest*. 1998;113(1):65–70. <https://doi.org/10.1378/chest.113.1.65>.
- Timms R.M., Khaja F.U., Williams G.W. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1985;102(1):29–36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-1-29>.
- Selinger S.R., Kennedy T.P., Buescher P., Terry P., Parham W., Gofreed D. et al. Effects of removing oxygen from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(1):85–91. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.1.85>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, Н.А. Карчевская, И.С. Авдеев, В.В. Ткаченко, К.А. Крохин

Концепция и дизайн исследования – С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, Н.А. Карчевская

Написание текста – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко

Сбор и обработка материала – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев, В.В. Ткаченко, К.А. Крохин

Обзор литературы – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт

Перевод на английский язык – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт

Анализ материала – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова

Статистическая обработка – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина

Редактирование – С.Н. Авдеев, Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, З.М. Мерзоева, Н.В. Трушенко, Н.А. Карчевская, И.С. Авдеев, В.В. Ткаченко, К.А. Крохин

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey N. Avdeev, Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Svetlana Yu. Chikina, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Natalia A. Karchevskaya, Ivan S. Avdeev, Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhin

Study concept and design – Sergey N. Avdeev, Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Svetlana Yu. Chikina, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Natalia A. Karchevskaya, Ivan S. Avdeev, Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhin

Text development – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Natalya A. Tsareva, Svetlana Yu. Chikina, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko

Literature review – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt

Translation into English – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt

Material analysis – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova

Statistical processing – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Svetlana Yu. Chikina

Editing – Sergey N. Avdeev, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Svetlana Yu. Chikina, Zamira M. Merzhoeva, Natalia V. Trushenko, Natalia A. Karchevskaya, Ivan S. Avdeev, Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhin

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Шмидт Анна Евгеньевна, ординатор института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; a_e_schmidt@mail.ru

Неклюдова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Гайнитдинова Вилия Вилевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; ivv_08@mail.ru

Царева Наталья Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>; n_tsareva@mail.ru

Чикина Светлана Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <http://orcid.org/0000-0002-5536-9388>; svch@list.ru

Мерзоева Замира Магомедовна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Карчевская Наталья Анатольевна, научный сотрудник отделения торако-абдоминальной хирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>; karchevskaia@mail.ru

Авдеев Иван Сергеевич, студент института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>; ivan.avdeev@list.ru

Ткаченко Вадим Валерьевич, студент магистратуры института лидерства и управления здравоохранением, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6682-0560>; vv@vvcube.com

Крохин Кирилл Александрович, студент магистратуры института лидерства и управления здравоохранением, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0007-5547-1351>; kirill.krokhin@gmail.com

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Galia S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher at the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Anna E. Shmidt, Resident of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; a_e_schmidt@mail.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Viliya V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; ivv_08@mail.ru

Natalya A. Tsareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher at the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>; n_tsareva@mail.ru

Svetlana Yu. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>; svch@list.ru

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher of the Clinical Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Natalia A. Karchevskaya, Researcher at the Department of Thoracic-Abdominal Surgery, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; Researcher at the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-8368-1056>; karchevskaia@mail.ru

Ivan S. Avdeev, Student, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>; ivan.avdeev@list.ru

Vadim V. Tkachenko, Master's Student of the Institute of Leadership and Health Management, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-6682-0560>; vv@vvcube.com

Kirill A. Krokhin, Master's Student of the Institute of Leadership and Health Management, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-5547-1351>; kirill.krokhin@gmail.com

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Синдром раздраженного кишечника и СРК-подобный синдром: современные представления, диагностика, лечебные подходы

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 представлены последние международные рекомендации по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV пересмотра). В рамках одного сообщения сложно рассмотреть все функциональные расстройства, в связи с чем решено осветить проблему на примере наиболее частого функционального расстройства – синдрома раздраженного кишечника (СРК) и схожего с ним СРК-подобного синдрома (СРК-ПС), который в клинической практике представляет наибольшую сложность. Материал иллюстрирован собственными данными – анализом 130 пациентов (80 – с СРК и 50 – с СРК-ПС). В лечении использован специализированный пробиотик ПробиоЛог СРК (1 капсула в сутки), лечение поэтапное (каждый шаг – 2 нед., всего 6 нед.). Каждый шаг лечения заканчивался оценкой эффективности и коррекцией следующего шага. Эффективность лечения составила 80%; в дополнительной коррекции нуждались 10% пациентов с сохраняющимися болями, которые были купированы введением в комплекс лечения Метеоспазмил, и 10% пациентов с СРК-ПС, развившимся на фоне хронического панкреатита в стадии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, нуждались в назначении пищеварительных ферментов. Таким образом, лечебное воздействие на один компонент патологического симптомокомплекса (СРК и СРК-ПС) – измененную микробиоту – пробиотиком, содержащим три целевых штамма бактерий (ПробиоЛог СРК), эффективно у 80% пациентов, и только 20% нуждались в дополнительной коррекции лечения регуляторами моторики и ферментными препаратами.

Ключевые слова: функциональные расстройства, симптомокомплекс, Римские критерии IV пересмотра, микробиота, пробиотики

Для цитирования: Минушкин О.Н. Синдром раздраженного кишечника и СРК-подобный синдром: современные представления, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский совет.* 2023;17(13):96–101. <https://doi.org/10.21518/ms2022-058>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Irritable bowel syndrome and IBS-like syndrome: current concepts, diagnosis, treatment approaches

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

The article presents the latest international guidelines on functional gastrointestinal disorders (Rome IV criteria). It is difficult to consider all functional disorders within one paper, and therefore it was decided to address the problem using the example of the most common functional disorder – irritable bowel syndrome (IBS) and a similar IBS-like syndrome (IBS-LS), which is particularly problematic in clinical practice. The case is illustrated by our own findings i.e. an analysis of 130 patients (80 with IBS and 50 with IBS-LS). The treatment included a specialized probiotic ProbioLog IBS (1 capsule per day) and involved several steps (each step comprises 2 weeks, 6 weeks in total). At the end of each treatment step, the therapy was evaluated followed by correction of the following step. The effectiveness of treatment was 80%; additional correction was required for 10% of patients with persistent pain, which was relieved by adding Meteospasmil to the treatment combination. Administration of digestive enzymes was required for 10% of patients with IBS-PS, which developed due to chronic pancreatitis at the stage of exocrine pancreatic insufficiency. Thus, the therapeutic effect on altered microbiota, one component of the pathological symptom group (IBS and IBS-LS), with a probiotic containing three bacterial strains targeted in IBS (ProbioLog IBS) was effective in 80% of patients, and only 20% needed additional correction of treatment with motility regulators and enzyme drugs.

Keywords: functional disorders, symptom group, Rome IV criteria, microbiota, probiotics

For citation: Minushkin O.N. Irritable bowel syndrome and IBS-like syndrome: current concepts, diagnosis, treatment approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-058>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В мае 2016 г. был представлен новый консенсус по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта – Римские критерии IV пересмотра. В материалах консенсуса было дано новое определение функциональных расстройств, которые предлагают рассматривать их как расстройства взаимодействия «кишка – головной мозг», формируемые как физиологические отклонения, связанные с нарушением моторики, изменениями функций слизистой кишечника, иммунной функции, состава кишечной микрофлоры, висцеральной гиперчувствительностью и расстройствами центральной нервной системы [1]. В этих материалах дано определение синдрома раздраженного кишечника (СРК), который предлагается рассматривать как комплекс функциональных расстройств кишечника, характеризующихся периодически повторяющимися болями, сопряженными со стулом, висцеральной гиперчувствительностью, изменением бактериальной флоры и кишечно-мозговой дисфункцией. Перечисленные расстройства могут быть представлены в различных сочетаниях и иметь разную степень выраженности. При этом нельзя не отметить, что при многих распространенных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, таких как язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический панкреатит и др., формируются симптомы, схожие с СРК, что обозначается как СРК-подобный синдром (СРК-ПС). Лечение СРК и СРК-ПС однотипно [2].

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И СРК-ПОДОБНОМ СИНДРОМЕ

Эпидемиология:

- распространенность СРК – около 20% (9–48%);
- распространенность СРК-ПС – около 30%;
- средний возраст пациентов – 24–41 год;

■ соотношение женщин и мужчин 2 : 1, для СРК-ПС – 1,5 : 2;

■ 1/3 пациентов с СРК наблюдается у врачей общей практики и только 1% – у гастроэнтерологов [3].

Основным диагностическим критерием СРК и СРК-ПС является определение, данное в рекомендациях «Римские критерии IV пересмотра», при этом основным проявлением, формирующим весь симптомокомплекс, является боль, связанная со стулом, его формой и частотой.

В зависимости от этих компонентов выделяют СРК (без применения антидиарейных или слабительных средств):

■ с запором (IBS-C) – твердый стул > 25% и жидкий стул < 25% дефекаций;

■ диареей (IBS-D) – жидкий стул > 25% и твердый стул < 25% дефекаций;

■ смешанный (IBS-M) – твердый стул > 25% и жидкий стул > 25% дефекаций;

■ неклассифицируемый (IBS-U) – патологическая консистенция стула, соответствующая критериям IBS-C, -D или -M.

Для определения (выбора) фармпрепаратов, интенсивности и продолжительности лечения рекомендации «Римские критерии IV пересмотра» предлагают выделять степени тяжести СРК, представленные в *табл. 1*. Из представленной таблицы видно, что:

■ при легкой степени тяжести в лечении можно ограничиться советами по образу жизни и диетическим ограничениям;

■ при средней степени тяжести используются фармпрепараты, восстанавливающие расстроенную моторику, кишечную флору и купирующие висцеральную гиперчувствительность;

■ при тяжелой степени к лечению привлекаются психотерапевты, а в фармакотерапии используются антидепрессанты.

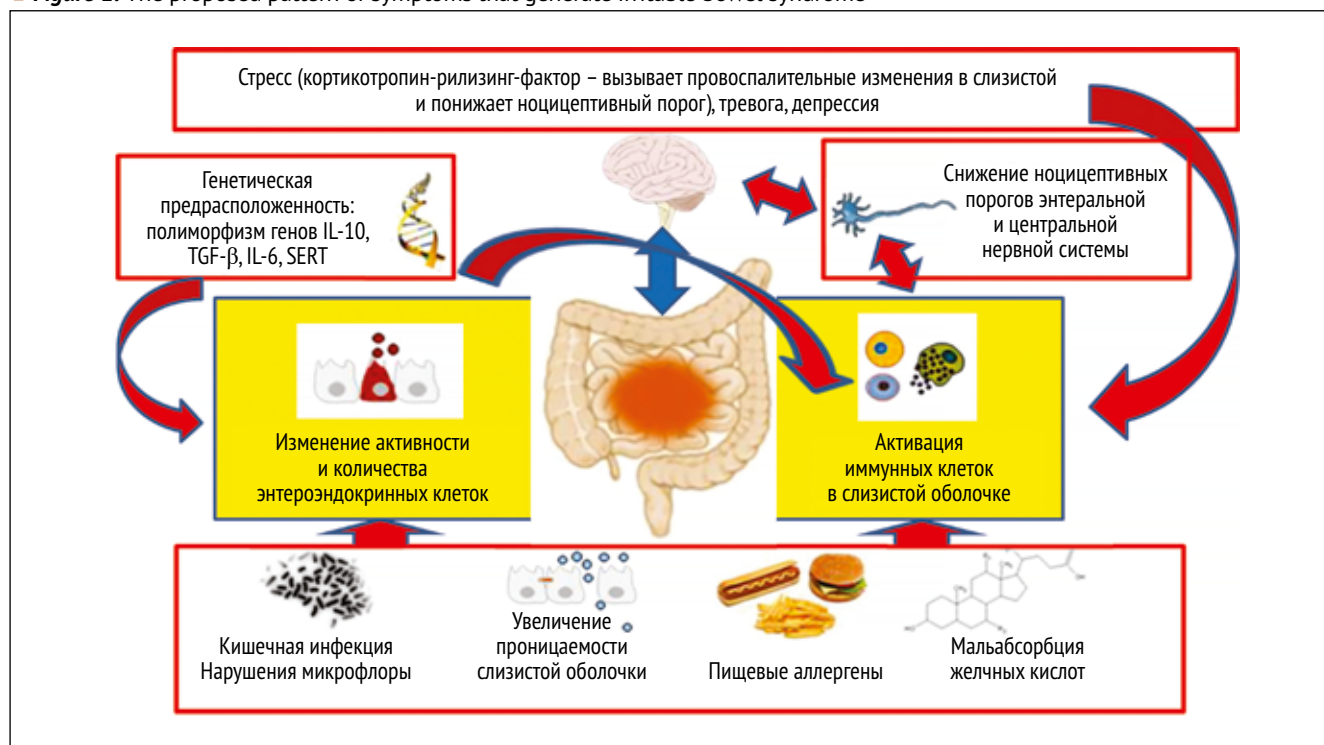
По определению Римских критериев IV пересмотра СРК может формироваться 6 разными составляющими,

● **Таблица 1.** Степени тяжести синдрома раздраженного кишечника (Римские критерии IV пересмотра)

● **Table 1.** Grading the severity of irritable bowel syndrome (Rome IV Criteria)

Легкое течение	Течение средней тяжести	Тяжелое течение
40% всех пациентов. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу, обычно не имеют ухудшения функций или психологического дистресса. Симптоматика часто связана с гастроинтестинальной дисфункцией (тошнота, диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни обычно не страдает или меняется незначительно. Такие пациенты редко обращаются к врачу и ведут обычный образ жизни без каких-либо ограничений. В таких случаях рекомендуется подробно объяснять пациентам сущность симптомов, рассуждать, как с ними бороться немедикаментозными методами, обычно с помощью модификации диеты (ограничение или исключение некоторых пищевых субстанций – глютена, лактозы, FODMAPs, жирной пищи, алкоголя)	Около 30–35% пациентов. Они чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический дистресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, проводимого в зависимости от преобладающего симптома (преобладающих симптомов). Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение 2 нед. с целью идентификации возможных провоцирующих факторов и последующего воздействия на них. Кроме того, таким пациентам рекомендуется психологическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.	Около 20–25% пациентов имеют выраженные и нередко рефрактерные симптомы. У них часто имеется и нередко доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются за консультациями ко многим врачам и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию пациента, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усиливать ответственность пациента за лечение и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психологическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких пациентов

● **Рисунок 1.** Предполагаемая схема развития симптомов, формирующих синдром раздраженного кишечника
 ● **Figure 1.** The proposed pattern of symptoms that generate irritable bowel syndrome



IL – интерлейкин; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета; SERT – транспортер серотонина.

представляющими патогенез. При этом новым патофизиологическим звеном в формировании СРК является измененная микрофлора кишечника. Возможность ее участия в развитии СРК была продемонстрирована у больных постинфекционным СРК, который формируется у 7–32% пациентов, перенесших острую кишечную инфекцию. Это обстоятельство привлекло наше внимание к возможной роли кишечной микрофлоры в генезе СРК [4]. Отечественными исследованиями также подтверждается значение изменений микробной флоры кишечника для часто встречающейся различной патологии желудочно-кишечного тракта [5–7], причем фиксируется не только высокая частота дисбиоза, но и купирование основного заболевания, вызвавшего нарушение состава микрофлоры кишечника, ее восстановление.

Приведенный спектр работ показывает, что кишечная микробиота оказывает катаболическое воздействие на многие экзогенные и эндогенные субстраты, способствуя развитию функциональных компонентов, формирующих СРК, или поддерживая их.

Исходя из представленных рекомендаций и работ, анализирующих разные стороны патогенеза СРК, предложена предполагаемая схема развития симптомов СРК (рис. 1).

Исходя из предложенной схемы, основными звеньями патогенеза СРК являются:

- расстройство взаимодействия оси «головной мозг – кишечник»;
- висцеральная гиперчувствительность (гипералгезия);
- изменение моторной функции кишечника (кишечного транзита);
- повышение кишечной проницаемости;

- нарушение кишечного микробиома;
- активация иммунной системы стенки кишечника и наличие субклинического воспаления.

Каждое звено патогенеза СРК и СРК-ПС вносит свой вклад в патологический симптомокомплекс, но наиважнейшими являются нарушение проницаемости межэпителиального барьера, иммунное воспаление и нарушение кишечного микробиома [8]. Последний аспект из вспомогательного и сопутствующего становится основным, в том числе как мишень для приложения фармакологического воздействия.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основные положения

1. Исходя из того, что нарушение микробиоты кишечника в патогенезе СРК и СРК-ПС выходит на ведущие позиции, мы избрали специализированный пробиотик, восстанавливающий нарушенный микробиоценоз, – ПробиоЛог СРК.
2. Лечение СРК и СРК-ПС однотипно, поэтому мы рассматриваем группу пациентов с СРК-ПС как сравнительную, которая должна подтвердить это положение.
3. Является ли лечение, направленное на одно из звеньев патогенеза СРК (СРК-ПС), эффективным, и как долго сохраняется достигнутый эффект.

Характеристика пациентов

Обязательным условием отбора пациентов в исследование был вариант СРК (СРК-ПС), включающий симптом нарушенного кишечного микробиома. Вариантов СРК было два – с запором и диареей. Вариант СРК (запор): пациенты имели твердый стул (I, II тип по Бристольской

шкале); вариант СРК (диарея): жидкий стул (VI, VII тип). Общая группа, из которой отбирались пациенты, составила 300 чел. (преобладали женщины, 3 : 2), средний возраст составил $36,8 \pm 12,1$ года.

Общее количество отобранных в исследование пациентов – 130, с СРК – 80 (запор – 40, диарея – 40). Группа СРК-ПС – 50 (язвенная болезнь в ремиссии – 20, хронический панкреатит в ремиссии – 10, хронический панкреатит в стадии функциональной панкреатической несостоятельности – 10, хронический стеатогепатит (жировая дистрофия печени) в стадии умеренной активности – 10). Всем пациентам проводилось бактериологическое исследование кала, которое устанавливало дисбиоз (исходно больные и СРК, и СРК-ПС имели I–II степень). Повторное исследование проводилось по окончании лечения.

Пациентам с СРК-ПС, страдавшим язвенной болезнью, проводилась гастроскопия, с хроническим панкреатитом – ультразвуковое исследование и фекальный эластазный тест, на основании которого судили о функциональной панкреатической недостаточности и степени ее выраженности, с хроническим стеатогепатитом – ультразвуковое исследование (исходно и по окончании лечения) и биохимические тесты цитолиза и холестаза (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза).

- **Рисунок 2.** Коррекция дисбиоза
● **Figure 2.** Correction of dysbiosis

Разработка пробиотика для пациентов с СРК: выбор штаммов в соответствии с механизмом действия

Ассоциация с висцеральной гиперчувствительностью

- У некоторых пациентов с СРК повышено содержание бактерий семейств Enterobacteriaceae или Pseudomonadaceae.
- Эти бактерии могут повышать чувствительность кишечника при высвобождении эндотоксина или сероводорода, активируя рецептора TLR4 (тучных клеток, макрофагов) и нейронные каналы Ca^{2+} соответственно.
- Каждый штамм в составе ПробиоЛог СРК обладает уникальным антимикробным профилем против этих бактерий

ПробиоЛог СРК				
	<i>Pa</i> CECT7483	<i>Lp</i> CECT7484	<i>Lp</i> CECT7485	<i>L. rhamnosus</i> GC
<i>E. coli</i>	+++	+++	++	++
<i>Campylobacter</i>	+++	-	-	+
<i>Salmonella</i>	+	++	+	+
<i>Pseudomonas</i>	++	++	+++	+++
<i>Proteus</i>	+	+++	++	++

СРК – синдром раздраженного кишечника; TLR4 – толл-подобный рецептор 4.

Собирая данные анамнеза, исключали феномен красных флагов, оценивали лекарственный анамнез и возможность воздействия используемых фармакопрепаратов на формирование изучаемой патологии. Основной задачей исследования была оценка влияния лечения на купирование СРК и СРК-ПС, а также связь купирования с восстановлением нормального состояния кишечной микрофлоры.

Лечение

В соответствии с поставленными задачами в данной клинической ситуации был избран клинический вариант СРК, сформированный расстройством моторики и измененным составом кишечной флоры (см. терапевтические мишени на *рис. 1*), из лекарственных препаратов – Метеоспазмил, из пробиотиков – ПробиоЛог СРК (для коррекции дисбиоза – 1 капсула в сутки). Продолжительность лечения – 6 нед. ПробиоЛог СРК является комбинацией из трех специализированных штаммов с таргетным действием при СРК и СРК-ПС:

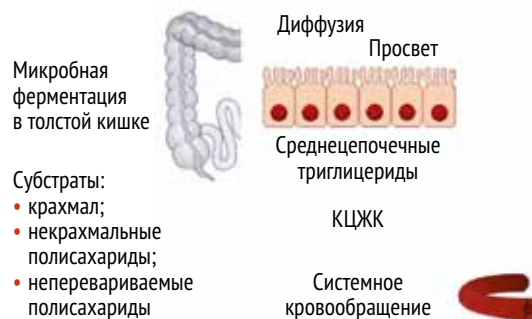
- *Lactobacillus plantarum* CECT 7484;
- *Lactobacillus plantarum* CECT 7485;
- *Pediococcus acidilactici* CECT 7483.

Концентрации: 3 млрд КОЕ в 1 капсуле. Патент АВ-BIOTICS, S.A. Подробная характеристика препарата представлена на *рис. 2* и *3*.

- **Рисунок 3.** Противовоспалительный эффект
● **Figure 3.** Anti-inflammatory effect

Разработка пробиотика для пациентов с СРК: выбор штаммов в соответствии с механизмом действия

Выработка короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)



Штамм	КЦЖК, мг/л
<i>B. infantis</i> (VSL#3)	26,1
<i>L. rhamnosus</i> GC	7,7
<i>P. acidilacti</i> CECT7483	21,5
<i>L. plantarum</i> CECT 7484	39,9
<i>L. plantarum</i> CECT 7485	46,5

- КЦЖК: ацетат, бутират, пропионат
- КЦЖК: стимулируют всасывание натрия и воды, уменьшают диарею
- Ацетат обладает мощным противовоспалительным эффектом
- Ацетат стимулирует продукцию слизи
- ПробиоЛог СРК – активный продуцент КЦЖК (в основном ацетата)

СРК – синдром раздраженного кишечника.

■ Выбранные штаммы бактерий уменьшают выработку метана и сероводорода (устраняют метеоризм и нарушение стула).

■ Установлено также, что данные микроорганизмы безопасны, заключены в капсулу, которая обеспечивает их доставку в кишечник, рекомендуется 1 капсула в сутки, оптимальный курс – 6 нед. При необходимости курс можно повторить.

■ Препарат рекомендован к использованию Российским научным медицинским обществом терапевтов, Научным обществом гастроэнтерологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциацией [9].

В лечении использован метод пошаговой терапии с оценкой эффективности и коррекцией лечения каждые 2 нед. [10].

● **Таблица 2.** Результаты собственных исследований и лечения
● **Table 2.** Findings of our own research and treatment

Группа пациентов	n (%)	Лечение пошаговое (анализ, коррекция)					
		Шаг 1*		Шаг 2**		Шаг 3***	
		n	%	n	%	n	%
Дисбиоз							
1. СРК (запор)	40	12	30	31	77,5	38	95
2. СРК (диарея)	40	16	40	32	80	39	98
3. СРК-ПС (запор/диарея)	50	–	–	–	–	–	–
а) ЯБ (ремиссия) 10/10	20	4/6	50	1/3	80	1/0	95
б) ХП (ремиссия) 4/6	10	1/2	30	1/2	70	0/0	100
в) ХП (ВСНПЖ) 5/5	10	–	–	1/1	20	5/5	100
г) ХСГ (ЖДП) 3/7	10	2	20	8	80	9	90
Всего	130 (100)	43	33	100	77	125	93,5
Клинический симптомокомплекс							
Боль в животе, предшествующая стулу	130 (100)	20	16	130	100	–	–
Метеоризм	52 (40)	26	20	52	40	–	–
Ощущение неполного опорожнения	26 (20)	16	8	26	20	26	100
Изменение моторики кишечника	130 (100)	20	16	117	90	130	100

Примечание. СРК – синдром раздраженного кишечника; СРК-ПС – СРК-подобный синдром; ЯБ – язвенная болезнь; ХП – хронический панкреатит; ВСНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; ХСГ – хронический стеатогепатит; ЖДП – жировая дистрофия печени.

* Монотерапия препаратом ПробиоЛог СРК в течение 14 дней купировала дисбиоз у 30–40% больных СРК и СРК-ПС. У небольшой части выраженность дисбиоза уменьшилась, что позволило продолжить терапию в той же дозе (у пациентов с купированным дисбиозом суточная доза уменьшена до 1 капсулы).

** 8 из 10 пациентов с ВСНПЖ назначен Креон; 30 – Метеоспазмил; 30 продолжено лечение ПробиоЛогом СРК 1 капсула в сутки.

*** У 100% пациентов восстановилась моторика, купированы клинические проявления; у пациентов с ВСНПЖ купирован дисбиоз, полностью оформился стул.

Результаты лечения

Представленные в табл. 2 данные показали, что монотерапия препаратом ПробиоЛог СРК в одинаковой степени эффективна у больных и СРК, и СРК-ПС. Эффективность в среднем составила 80% за 4 нед. лечения. Эффект прямо зависел от восстановления микробиома кишечника. У 20% пациентов сохранялся нарушенный микробиоценоз (в меньшей степени выраженности), купированный за счет продолжения лечения ПробиоЛогом СРК (1 капсула) сроком до 6 нед. в сочетании с регуляторами моторики Метеоспазмил и ферментными препаратами у пациентов с СРК-ПС, развившимся на фоне функциональной недостаточности поджелудочной железы (использован Креон в суточной дозе 100 тыс. ЕД).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные в настоящем сообщении данные показывают, что представления о функциональных расстройствах динамичны. В последних рекомендациях (Римские критерии IV пересмотра, 2016 г.) в теории о патогенезе функциональных расстройств появился новый компонент – повышение кишечной проницаемости, следствием которого является развитие воспаления и нарушение кишечного микробиома, на которые может и должна быть направлена фармакотерапия. В клинической практике имеются препараты, которые восстанавливают нормальное состояние микробиома при СРК и СРК-ПС, в частности, ПробиоЛог СРК, а также Метеоспазмил, который не только нормализует моторику кишечника, но и активность рецептора HNFα, что способствует восстановлению проницаемости слизистой. Эти эффекты и были продемонстрированы в данной статье на примере лечения 130 пациентов, страдавших СРК и СРК-ПС. В лечении был использован метод пошаговой терапии с оценкой и коррекцией каждого последующего шага, что обеспечивало постепенное увеличение общего эффекта лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании для лечения СРК и СРК-ПС были использованы два препарата, эффективно влияющие на изученную патологию:

- 1) специализированный пробиотик ПробиоЛог СРК, эффективно восстанавливающий нарушенный микробиом;
- 2) Метеоспазмил, восстанавливающий нарушенную моторику и повышенную проницаемость кишечника.

Эффективность препарата ПробиоЛог СРК составила 80% после применения в течение 4 нед.; комбинация препаратов ПробиоЛог СРК и Метеоспазмил и ПробиоЛог СРК и ферментных препаратов (при функциональной недостаточности поджелудочной железы) в течение дополнительных 2 нед. способствовала повышению эффективности до 100%.



Поступила / Received 10.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.01.2023
Принята в печать / Accepted 01.02.2023

Список литературы / References

1. 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>.
2. Farrokhyar F., Marshall J.K., Easterbrook B., Irvine E.J. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(1):38–46. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000195391.49762.89>.
3. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
4. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника: с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014;(18):7–14. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30470>.
Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Irritable bowel syndrome from the point of view of modern gastroenterology. *Farmateka*. 2014;(18):7–14. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30470>.
5. Логинов В. А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014;(2):30–33. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/772>.
Loginov V.A., Minushkin O.N. A syndrome of excessive bacterial growth in patients with gastroesophageal reflux disease who take proton pump inhibitors for a long time *Kremlin Medicine Journal*. 2014;(2): 30–33. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/772>.
6. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2017;(2):40–44. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/02/15436660>.
Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Topchiy T.B., Skibina Yu.S., Evsikov A.E. Approaches to treatment of patients with excessive bacterial growth syndrome in small intestine which developed due to pathology of upper segments of gastrointestinal tract. *Lechaschi Vrach*. 2017;(2):40–44. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/02/15436660>.
7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Шапошникова О.Ф., Евсиков А.Е. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом. *Медицинский алфавит*. 2017;(9):5–7. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/99>.
Minushkin O.N., Maslovskiy L.V., Topchiy T.B., Shaposhnikova O.F., Evsikov A.E. Prevalence of syndrome of excessive bacterial growth in small intestine in patients with chronic pancreatitis. *Medical Alphabet*. 2017;(9):5–7. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/99>.
8. Ohman L., Simrén M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(5):323. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0323-7>.
9. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;(27(5)):76–93. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/184/>.
Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belousova E.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/184>.
10. Минушкин О.Н. Рациональная фармакотерапия в современной гастроэнтерологии. *Медицинский совет*. 2021;(15):13–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18>.
Minushkin O.N. Rational pharmacotherapy in modern gastroenterology. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(15):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18>.

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

Роль заместительной терапии альбумином в лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени

А.А. Туркина✉, <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>, daygawa@yandex.ru

М.В. Маевская, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, liver.orc@mail.ru

М.С. Жаркова, <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>, zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

В.Т. Ивашкин, <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

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

Резюме

Введение. Декомпенсированный цирроз печени (ЦП) зачастую сопровождается явлениями печеночной энцефалопатии (ПЭ). Роль нарушения структурно-функциональных свойств альбумина в развитии данной патологии в настоящее время не определена.

Цель. Оценить влияние заместительной терапии альбумином на клинические проявления ПЭ и выраженность структурных и функциональных изменений сывороточного альбумина.

Материалы и методы. В исследование включили 28 совершеннолетних пациентов с декомпенсированным ЦП и ПЭ разделенных на две сопоставимые группы, получающие базисную терапию ЦП (стандартная медикаментозная терапия) и дополнительно – заместительную терапию альбумином (стандартная медикаментозная терапия + альбумин). Помимо стандартного обследования, проводилась оценка свойств молекулы альбумина методом ЭПР-теста. Динамика показателей оценивалась в группах стандартного лечения и стандартного лечения + альбумин. Математическая обработка проводилась в программе StatTech v. 3.1.4 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у больных с декомпенсированным циррозом печени наблюдаются серьезные нарушения конфигурации молекулы альбумина, которые ведут к снижению его функциональной активности. Способность к связыванию, транспорту и детоксикации была нарушена у подавляющего большинства больных. Нативная конформация молекулы была патологической у всех пациентов. На фоне заместительной терапии альбумином указанные нарушения способны восстанавливаться до нормальных значений. Вместе с тем мы обнаружили, что заместительная терапия альбумином способствует снижению выраженности печеночной энцефалопатии в большей степени, чем стандартное лечение.

Выводы. Нарушение структурно-функциональных свойств молекулы альбумина связано с прогрессированием печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. Трансфузии высококонцентрированного альбумина человека приводят к нормализации свойств молекулы и регрессии явлений энцефалопатии.

Ключевые слова: нативная конформация, DR, BE, RTQ, DTE, спектроскопия электронного парамагнитного резонанса

Для цитирования: Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Роль заместительной терапии альбумином в лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. *Медицинский совет.* 2023;17(13):102–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-140>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of albumin replacement therapy in the treatment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis

Anastasia A. Turkina✉, <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>, daygawa@yandex.ru

Marina V. Maevskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, liver.orc@mail.ru

Maria S. Zharkova, <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>, zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Vladimir T. Ivashkin, <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

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

Abstract

Introduction. It is often observed that decompensated liver cirrhosis is accompanied by hepatic encephalopathy. The role of violation of the structural and functional properties of albumin in the development of this pathology is currently not defined.

Aim. Was to evaluate the effect of albumin replacement therapy on the clinical manifestations of hepatic encephalopathy and the severity of structural and functional changes in serum albumin.

Materials and methods. The study included 28 adult patients with decompensated cirrhosis and hepatic encephalopathy divided into two comparable groups. In addition to the standard examination, the properties of the albumin molecule were evaluated using the EPR test. The dynamics of indicators was assessed in the groups of standard treatment and standard treatment + albumin. Mathematical processing was carried out in the StatTech v. 3.1.4 (developer Stattech LLC, Russia).

Results and discussion. It was revealed that patients with decompensated liver cirrhosis have serious disturbances in the albumin configuration, which lead to a decrease in its functional activity. The ability to bind, transport and detoxify were impaired in the

vast majority of patients. The native conformation of the molecule was abnormal in all patients. Against the background of albumin replacement therapy, these disorders are able to recover to normal values. Along with this, we found that albumin replacement therapy reduced the severity of hepatic encephalopathy to a greater extent than standard treatment.

Conclusion. Violation of the structural and functional albumin properties is associated with the progression of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. Transfusions of highly concentrated human albumin lead to the normalization of the molecule properties and the encephalopathy regression.

Keywords: native conformation, DR, BE, RTQ, DTE, electron paramagnetic resonance spectroscopy

For citation: Turkina A.A., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The role of albumin replacement therapy in the treatment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):102–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-140>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является одним из наиболее тяжелых осложнений цирроза печени. ПЭ проявляется широким спектром нейropsychических нарушений, обусловленных печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием [1].

Клинические симптомы ПЭ варьируют от субклинических изменений до комы. Скрытая ПЭ включает в себя минимальную (ранее – латентную) и легкой степени тяжести (соответствует 1-й стадии ПЭ). К явной относят проявления от средней (2-й стадии) и тяжелой (3-й стадии) до комы (4-й стадии) в соответствии с критериями West Haven [2, 3].

Основными терапевтическими мишенями являются снижение уровня аммиака и противовоспалительное лечение. Невсасывающиеся дисахариды, рифаксимин, аминокислоты с разветвленной цепью, L-орнитин-L-аспартат (LOLA) показали свою эффективность в борьбе с ПЭ [4–8]. Наряду с вышесказанным, важную роль занимает терапевтическая стратегия, направленная на снижение уровня воспаления. Рифаксимин и пробиотики не только снижают уровень гипераммониемии, но и оказывают противовоспалительный эффект. Особый лечебный потенциал имеет альбумин благодаря его плейотропным функциям. Альбумин обладает противовоспалительными, антиоксидантными и иммуномодулирующими, связывающими, транспортными и другими свойствами [9, 10]. В единичных работах было показано, что альбумин способствует улучшению выживаемости и снижению выраженности симптомов ПЭ [11]. Однако малочисленность таких работ не позволяет сделать однозначных выводов, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Цель – оценить влияние заместительной терапии альбумином на клинические проявления ПЭ и выраженность структурных и функциональных изменений сывороточного альбумина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования отобрали 28 совершеннолетних пациентов с декомпенсированным ЦП и печеночной энцефалопатией. Диагноз установлен на основании лабораторных и клинико-инструментальных данных. Больных разделили на две группы: первая группа (n = 17) получала

стандартную медицинскую терапию наряду с заместительной терапией 20%-ным раствором высококонцентрированного альбумина человека в дозе 200 мл/нед (СМТ + альбумин). Вторая группа (n = 11) – стандартную терапию (СМТ). При поступлении в стационар и через 3 мес. терапии оценивали наличие и дальнейшее развитие симптомов печеночной энцефалопатии. Пациентам проводились стандартные лабораторные исследования, тест связи чисел, эзофагогастродуоденоскопию, УЗИ органов брюшной полости. Для оценки структурных и функциональных свойств сывороточного альбумина использовали метод электронной парамагнитно-резонансной спектроскопии (ЭПР). В результате ЭПР-теста оценивались следующие показатели альбумина: DR – нативность конформации; BE – связывающая способность; RTQ – транспортная эффективность и DTE – детоксикационный потенциал.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 («Статтех»).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста Макнемара.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сформированных группах различий между демографическими данными, лабораторными и клиническими проявлениями ЦП не наблюдалось. Женщин и мужчин было 15 и 13 человек соответственно. Средний возраст составил 54 ± 11 лет.

В группе СМТ + альбумин скрытая ПЭ наблюдалась у 12 пациентов (70,6%), явная – у 5 больных (29,4%). В группе СМТ скрытая форма была зафиксирована у 5 больных (45,5%), явная – у 6 пациентов (54,5%). Различий между сформированными группами не наблюдалось ($p = 0,248$). Нами были проанализированы исходные данные показателей альбумина, полученных с помощью спектроскопии ЭПР. В ходе анализа было обнаружено, что у всех больных определялась нарушенная конформация альбумина (у 17 пациентов группы СМТ + альбумин и у 11 больных группы СМТ). Снижение связывающей способности ВЕ менее 65% регистрировалось у 16 (94,1%) пациентов группы СМТ + альбумин и 9 (81,8%) группы СМТ. В группе СМТ + альбумин нарушение транспортной функции было зафиксировано у 16 (94,1%) больных, в группе СМТ – у 8 (72,7%). Детоксикационная функция (DTE) также была снижена в обеих группах: СМТ + альбумин у 15 (88,2%) пациентов, в группе СМТ – у 8 (72,7%). Исходных различий в группах лечения по показателям альбумина не наблюдалось ($p > 0,05$). Подробные данные указаны в *табл. 1*.

Нарушение нативной конформации альбумина выявлено у 100% больных. При анализе связывающей, транспортной, детоксикационной функций альбумина в зависимости от группы лечения нам не удалось установить статистически значимых различий: $p = 0,543$, $p = 0,269$, $p = 0,353$ соответственно (используемый метод – точный критерий Фишера).

На фоне заместительной терапии высококонцентрированным альбумином в течение трех месяцев были получены следующие данные. В группе СМТ + альбумин доля больных с явной ПЭ снизилась с 29,4 до 5,9% ($p = 0,046$, используемый метод – тест Макнемара). В ходе анализа в группе СМТ статистически значимых изменений установить не удалось ($p = 0,083$, используемый метод – тест Макнемара). Данные представлены в *табл. 2*.

Нами проанализировано, изменяются ли показатели структуры и функций альбумина на фоне заместительной терапии.

В группе СМТ патологическая конфигурация молекулы альбумина сохранялась в 100% случаев. Среди пациентов группы СМТ + альбумин на фоне заместительной терапии доля больных с изменением нативной конформации снизилась с 100 до 70,6%. Данная находка носила

● **Таблица 1.** Исходные структурные и функциональные показатели альбумина в группах лечения

● **Table 1.** Baseline structural and functional albumin levels in the treatment groups

Показатели	Категории	Группы лечения		p
		СМТ + альбумин	СМТ	
Патологическая конформация (DR < 1,2)	есть	17 (100%)	11 10 (0%)	–
Снижение связывающей способности (BE < 65%)	есть	16 (94,1%)	9 (81,8%)	0,543
	нет	1 (5,9%)	2 (18,2%)	
Снижение RTQ < 60%	есть	16 (94,1%)	8 (72,7%)	0,269
	нет	1 (5,9%)	3 (27,3%)	
Снижение DTE < 50%	есть	15 (88,2%)	8 (72,7%)	0,353
	нет	2 (11,8%)	3 (27,3%)	

● **Таблица 2.** Анализ клинического течения печеночной энцефалопатии в зависимости от группы лечения

● **Table 2.** Analysis of the clinical course of hepatic encephalopathy depending on the treatment group

Группы лечения	Категории	Этапы наблюдения				p
		Стадия ПЭ (до)		Стадия ПЭ (после)		
		Абс.	%	Абс.	%	
СМТ + альбумин	скрытая	12	70,6	16	94,1	0,046*
	явная	5	29,4	1	5,9	
СМТ	скрытая	5	45,5	8	72,7	0,083
	явная	6	54,5	3	27,3	
p		0,248		0,269		-

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

статистически значимый характер ($p = 0,025$) (используемый метод – тест Макнемара). В *табл. 3* представлены более подробные данные.

При анализе связывающей способности обращало на себя внимание значимое увеличение доли больных с нормальной связывающей способностью (ВЕ) с 5,9% ($n = 1$) до 52,9% ($n = 9$, $p = 0,005$; используемый метод – тест Макнемара). В группе СМТ, напротив, доля больных с нормальными показателями ВЕ снижалась с 18,2 до 9,1%, статистически значимых изменений не наблюдалось ($p = 0,317$).

Нормализация транспортной функции альбумина заметно увеличивалась на фоне заместительной терапии альбумином. Так, доля больных с нарушением RTQ уменьшилась с 94,1% ($n = 16$) до 47,1% ($n = 8$, $p = 0,005$; используемый метод – тест Макнемара). В группе СМТ доля больных с нарушенной транспортной функцией увеличилась с 72,7% ($n = 8$) до 90,9% ($n = 10$), хотя данный сдвиг не имел статистически значимого веса ($p = 0,157$; используемый метод – тест Макнемара).

В группе СМТ + альбумин детоксикационная способность также стремилась к нормализации. Доля пациентов

● **Таблица 3.** Патологическая конформация альбумина в динамике в зависимости от группы лечения

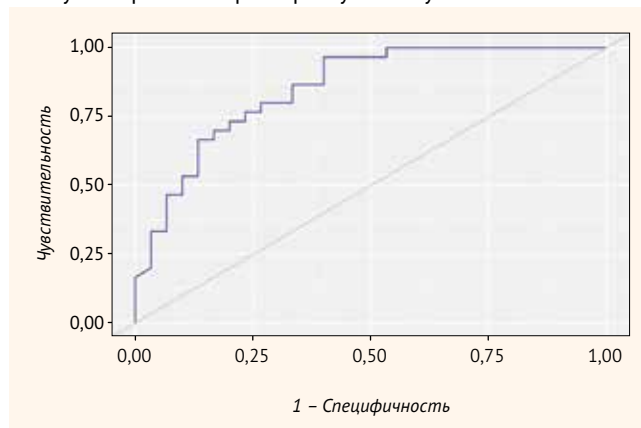
● **Table 3.** Changes in pathological albumin conformation depending on the treatment group

Группы лечения	Катего- рии	Этапы наблюдения				р
		Патологическая конформация (до лечения)		Патологическая конформа- ция (после)		
		Абс.	%	Абс.	%	
СМТ + альбу- мин	есть	17	100,0	12	70,6	0,025*
	нет	0	0,0	5	29,4	
СМТ	есть	11	100,0	11	100,0	-
	нет	0	0,0	0	0,0	
р		-		0,125		-

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

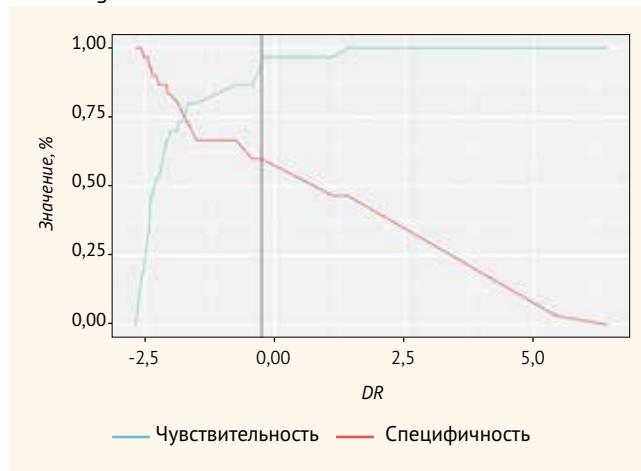
● **Рисунок 1.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя выраженности печеночной энцефалопатии от показателя DR

● **Figure 1.** ROC-curve characterizing dependence of the probability of hepatic encephalopathy severity on the DR value



● **Рисунок 2.** Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя DR

● **Figure 2.** Analysis of the model sensitivity and specificity according to the DR threshold values



с нормальными показателями DTE возросла с 11,8% ($n = 2$) до 47,1% ($n = 8$). Полученные данные были статистически значимы и достоверны ($p = 0,014$; используемый метод – тест Макнемара). По данному параметру в группе СМТ изменений не отмечалось.

Для оценки взаимосвязи выраженности ПЭ и показателей альбумина был проведен корреляционный анализ, при котором выявлена заметная обратная связь с показателями DR ($p = -0,652$), BE ($p = -0,620$), RTQ ($p = -0,613$), DTE ($p = -0,628$); $p < 0,001$.

Для оценки вероятности развития ПЭ у пациентов в зависимости от показателя нативности молекулы альбумина был проведен ROC-анализ, представленный на рис. 1. Площадь под ROC-кривой составила $0,853 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,754–0,951. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение показателя DR в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило -0,250. Развитие выраженной энцефалопатии прогнозировалось при значении показателя DR ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 96,7 и 60,0% соответственно (рис. 2).

Проведенный корреляционный анализ и ROC-анализ показали наличие существенной взаимосвязи между структурно-функциональными показателями молекулы альбумина и выраженностью ПЭ.

ВЫВОДЫ

В работе показано, что у больных с декомпенсированным циррозом печени наблюдаются серьезные нарушения конфигурации молекулы альбумина, которые ведут к снижению его функциональной активности. Способности к связыванию, транспорту и детоксикации были нарушены у подавляющего большинства больных. Нативная конформация молекулы была патологической у всех больных. Полученные данные согласуются с работами других авторов, продемонстрировавших, что молекула альбумина претерпевает ряд изменений при циррозе печени и других заболеваниях [12–16]. По нашему мнению, патологически измененная молекула альбумина не способна полноценно участвовать в регуляции кровообращения в головном мозге и оказывать нейропротекторную функцию, внося свой вклад в развитие энцефалопатии. Предполагается, что она обусловлена нарушением антиоксидантных свойств молекулы альбумина при циррозе печени [17, 18].

Вышеописанные изменения имеют значимую корреляционную связь с проявлениями печеночной энцефалопатии у пациентов с ЦП и могут стать основой для прогнозирования развития ПЭ у больных ЦП. В данном исследовании мы определили, что на фоне заместительной терапии альбумином указанные нарушения способны восстанавливаться до нормальных значений. Наряду с этим, мы обнаружили, что заместительная терапия альбумином способствует снижению выраженности печеночной энцефалопатии в большей степени, чем стандартное лечение. По-видимому, это связано со способностью

альбумина оказывать не только противовоспалительное, но и эндотелио- и нейропротективное действие. Восстановление функциональной активности альбумина позволяет более эффективно связывать и нейтрализовать различные токсины, хотя в литературе не удалось найти указаний на непосредственное влияние альбумина на снижение уровня аммиака. Для более ясного понимания роли нарушений структурно-функциональных свойств молекулы альбумина в патогенезе ПЭ необходимо продолжение исследований в данном направлении.

Заместительная терапия альбумином является многообещающим направлением лечения декомпенсированного цирроза печени и не только способствует

борьбе с асцитом за счет онкотических свойств, но и оказывает существенное действие на другие проявления заболевания, такие как печеночная энцефалопатия и системная воспалительная реакция, за счет неонкотических характеристик данной молекулы. Дальнейшее изучение изменений структуры и функциональной полноценности молекулы альбумина при циррозе и возможности их коррекции позволит открыть новую главу в лечении декомпенсированного цирроза печени и печеночной энцефалопатии.



Поступила / Received 27.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2023

Принята в печать / Accepted 25.04.2023

Список литературы / References

- Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60:715–735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807–824. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>.
- Glud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD003044. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- Sharma P., Sharma B.C. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2423–2424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907893>.
- Dalal R., McGee R.G., Riordan S.M., Webster A.C. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD008716. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- Glud L.L., Dam G., Les I., Marchesini G., Borre M., Aagaard N.K., Vilstrup H. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD001939. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Glud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012410. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>.
- Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Structure and functions of human serum albumin in normal conditions and in patients with liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-7-16>.
- Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский совет*. 2020;(5):62–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-62-69>.
- Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(5):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-62-69>.
- Ashour A.A., Atta M.A., Sadek K.W., Obaid K.R., Ashour M.A., Ashour A. et al. Albumin administration in patients with decompensated liver cirrhosis: a meta-analytic update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(4):479–486. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001932>.
- Dazio E., Di Gaetano N., Findeisen P., Corsi Romanelli M.M. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. *Endocrine*. 2017;55(3):682–690. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1091-6>.
- Georgieva E., Karamalakova Y., Arabadzhiev G., Atanasov V., Kostandieva R., Mitev M. et al. Site-Directed Spin Labeling EPR Spectroscopy for Determination of Albumin Structural Damage and Hypoalbuminemia in Critical COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(12):2311. <https://doi.org/10.3390/antiox11122311>.
- Baldassarre M., Naldi M., Zaccherini G., Bartoletti M., Antognoli A., Laggetta M. et al. Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology*. 2021;74(4):2058–2073. <https://doi.org/10.1002/hep.31798>.
- Pavićević A., Luo J., Popović-Bijelić A., Mojić M. Maleimido-proxyl as an EPR spin label for the evaluation of conformational changes of albumin. *Eur Biophys J*. 2017;46:773–787. <https://doi.org/10.1007/s00249-017-1257-z>.
- Schnurr K., Waterstradt K., Matthes G., Дмитриев П.Н. Применение метода ЭПР-спектроскопии для диагностики и прогноза онкологических заболеваний. *Морская медицина*. 2017;3(4):95–103. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2017-3-4-95-103>.
- Schnurr K., Waterstradt K., Matthes G., Dmitriev P.N. Application of ESR-spectroscopy for diagnosis and prognosis of cancer. *Marine Medicine*. 2017;3(4):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2017-3-4-95-103>.
- Prajapati K.D., Sharma S.S., Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection. *Rev Neurosci*. 2011;22(3):355–363. <https://doi.org/10.1515/RNS.2011.028>.
- Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroroberto M., Biselli M. et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014;60(6):1851–1860. <https://doi.org/10.1002/hep.27322>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Концепция и дизайн исследования – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Написание текста – А.А. Туркина

Сбор и обработка материала – А.А. Туркина, М.С. Жаркова, М.В. Маевская

Обзор литературы – А.А. Туркина

Перевод на английский язык – А.А. Туркина

Анализ материала – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Статистическая обработка – А.А. Туркина

Редактирование – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Contribution of the authors:

Concept of the article – Anastasia A. Turkina, Marina V. Mayevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Study concept and design – Anastasia A. Turkina, Marina V. Mayevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Text development – Anastasia A. Turkina

Collection and processing of material – Anastasia A. Turkina, Maria S. Zharkova, Marina V. Mayevskaya

Literature review – Anastasia A. Turkina

Literature review – Anastasia A. Turkina

Material analysis – Anastasia A. Turkina, Marina V. Mayevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Statistical processing – Anastasia A. Turkina

Editing – Anastasia A. Turkina, Marina V. Mayevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Approval of the final version of the article – Anastasia A. Turkina, Marina V. Mayevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Информация об авторах:

Туркина Анастасия Андреевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; daygawa@yandex.ru

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; liver.orc@mail.ru

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anastasia A. Turkina, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; daygawa@yandex.ru

Marina V. Mayevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; liver.orc@mail.ru

Maria S. Zharkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Vladimir T. Ivashkin, Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования

И.Г. Бакулин¹, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

И.Б. Хлынов², <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>, hlinov.doc@yandex.ru

О.А. Саблин³, <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>, gastroleg@yandex.ru

И.Г. Пахомова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Н.В. Павлова⁵, <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

⁴ Институт медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁵ ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Несмотря на высокую распространенность функциональной диспепсии (ФД), вопрос эффективного лечения данной патологии остается открытым. Это подчеркивает актуальность новых подходов в лечении ФД и внедрение в клиническую практику препарата Диспевикт® (акотиамида), прокинетики с новым механизмом действия, для облегчения симптомов и улучшения качества жизни пациентов с ФД.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения акотиамида у пациентов с ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом (ППДС).

Материалы и методы. Были рандомизированы на две группы 389 пациентов в соотношении 1:1. Пациенты первой группы принимали акотиамид в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 100 мг, пациенты второй группы – плацебо. Препараты исследования принимались внутрь три раза в сутки перед едой в течение 4 нед. Основным критерием эффективности лечения являлся «ответ на терапию», оцениваемый пациентами по 7-балльной шкале Лайкерта. Вторичными критериями эффективности являлись: полный регресс или облегчение симптомов ФД с ППДС, улучшение качества жизни пациентов, которое оценивалось на основании краткого индекса диспепсии Nereap.

Результаты и обсуждение. Через 4 нед. «ответ на терапию» отмечался у 143/193 (74,1%) пациентов группы акотиамида по сравнению с 98/189 (51,9%) пациентами группы плацебо ($p < 0,001$). На фоне терапии акотиамидом в отличие от плацебо наблюдался полный регресс и облегчение некоторых симптомов ФД с ППДС, а именно: «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» и «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия». Также после применения акотиамида отмечалось улучшение самочувствия и качества жизни у 172/194 (88,7%) пациентов по сравнению с 131/189 (69,3%) пациентами группы плацебо ($p < 0,001$). Частота нежелательных явлений в группе акотиамида не отличалась от группы плацебо.

Выводы. Результаты проведенного клинического исследования позволяют сделать вывод, что акотиамид является эффективным средством для лечения ФД с ППДС у взрослых. Профиль безопасности препарата сопоставим с плацебо.

Ключевые слова: диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром, акотиамид, прокинетики, исследование, взрослые

Для цитирования: Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., Пахомова И.Г., Павлова Н.В. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;17(13):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.

Конфликт интересов: Н.В. Павлова – медицинский отдел ООО «Др. Редди's Лабораторис». Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study

Igor G. Bakulin¹, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

Igor B. Khlynov², <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>, hlinov.doc@yandex.ru

Oleg A. Sablin³, <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>, gastroleg@yandex.ru

Inna G. Pakhomova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Nadezhda V. Pavlova⁵, <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

² Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

³ Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia; 4/2, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

⁵ Dr. Reddy's Laboratories Ltd.; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

Abstract

Introduction. Despite the high prevalence of functional dyspepsia (FD), the question of effective treatment of this pathology remains open. This underlines the relevance of new approaches in the treatment of FD and the introduction of the drug Dyspevict® (acotiamide), a prokinetic with a new mechanism of action, into clinical practice to alleviate symptoms and improve the quality of life of patients with FD.

Aim. Evaluate the efficacy and safety of the use of acotiamide in patients with FD with postprandial distress syndrome (PDS).

Materials and methods. 389 patients were randomized in a 1:1 ratio into two groups. Patients of the first group took acotiamide, patients of the second group – placebo. Study drugs were taken orally for 4 weeks. The main criterion for the effectiveness of treatment was the “response to therapy”, assessed by patients on a 7-point Likert scale. Secondary efficacy criteria were: complete regression or relief of symptoms of FD with PDS, improvement in the quality of life of patients, which was assessed on the basis of the Nepean short dyspepsia index.

Results and discussion. After 4 weeks, “response to therapy” was observed in 143/193 (74.1%) patients in the acotiamide group compared with 98/189 (51.9%) patients in the placebo group ($p < 0.001$). Therapy with Acotiamide, in contrast to placebo, showed a complete regression and relief of some symptoms of FD with PDS. Also, after the use of acotiamide, there was an improvement in well-being and quality of life in 172/194 (88.7%) patients compared with 131/189 (69.3%) patients in the placebo group ($p < 0.001$).

Conclusion. The results of the conducted clinical study allow us to conclude that acotiamide is an effective treatment for FD with PDS in adults. The safety profile of the drug is comparable to placebo.

Keywords: dyspepsia, postprandial distress syndrome, acotiamide, prokinetics, study, adults

For citation: Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sablin O.A., Pakhomova I.G., Pavlova N.V. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.

Conflict of interest: Nadezhda V. Pavlova – Medical Department Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Moscow, Russia. Other authors have declared no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время различные проявления диспепсии встречаются у значительной части населения. Согласно данным опроса, проведенного с участием 73 076 пациентов в 24 странах, у 7,2% (7,1–7,4%) взрослых отмечались симптомы функциональной диспепсии (ФД) [1].

Высокая распространенность ФД в развитых странах, неуклонно продолжающийся рост заболеваемости, накопленные данные об этиологии и патогенезе заболевания выявили необходимость разработки клинических критериев диагностики ФД.

1. Согласно Римским критериям IV пересмотра, ФД является следствием нарушения взаимодействия головного мозга с ЖКТ. Диагностическими критериями ФД являются: отсутствие доказательств органической патологии (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, опухолевые поражения ЖКТ, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона) и др.), а также один или более из следующих симптомов в течение 3 мес. за последние полгода: чувство переполнения после еды, чувство раннего насыщения, эпигастральная боль или жжение, которые оказывают влияние на повседневную активность [2, 3].

2. Вместе с тем патогенез ФД сложен и не до конца изучен. Однако такие факторы, как нарушение эвакуаторной функции желудка, расстройства аккомодации желудка, гиперчувствительность желудка и двенадцатиперстной кишки к растяжению, действию соляной кислоты и липидов, перенесенные инфекции, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, увеличение содержания эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, нарушения микробиоты, считаются ключевыми [3].

ФД подразделяется на постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) и эпигастральный болевой синдром (ЭБС). Среди всех вариантов ФД частота встречаемости ППДС составляет 61% [4, 5], а диагностическими критериями является возникновение у пациента три и более раза в неделю беспокоящего чувства тяжести в эпигастрии после еды при приеме обычного объема пищи и/или чувства раннего насыщения. Также могут отмечаться тошнота, отрыжка, ощущение вздутия верхней части живота, эпигастральная боль, однако эти симптомы не являются диагностическими критериями. Доля ЭБС составляет 18%, и данный вариант ФД проявляется умеренными или интенсивными болями или жжением, возникающими не реже, чем один раз в неделю. Боль имеет четкую эпигастральную локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов, не сопровождается признаками дисфункции

желчного пузыря и сфинктера Одди. Следует помнить, что симптомы ППДС и ЭБС в 21% случаев могут сочетаться друг с другом, а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника [4, 5].

Терапия ФД включает в себя как немедикаментозные (изменение образа жизни, диетические рекомендации, коррекция психического статуса), так и медикаментозные методы (применение антисекреторных препаратов преимущественно при ЭБС, прокинетики – при ППДС) [6]. Прокинетики – группа фармакологических препаратов, действующих на разных уровнях ЖКТ и с помощью различных механизмов меняющих пропульсивную активность ЖКТ и ускоряющих транзит пищевого комка по нему. Широко известно их потенцирующее действие на моторику желудка, двенадцатиперстной кишки, а в некоторых случаях – всей тонкой и даже толстой кишки. Основными классами прокинетиков являются блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (или их комбинация с блокаторами дофаминовых рецепторов), агонисты 5-HT₄-рецепторов [2, 7].

Диспевикт® (акотиамида) – прокинетик принципиально нового механизма действия, являющийся антагонистом мускариновых M₁- и M₂-рецепторов, а также ингибитором ацетилхолинэстеразы. Такой фармакологический профиль акотиамида позволяет ему улучшать аккомодацию фундального отдела и опорожнение желудка, а также уменьшать выраженность симптомов ППДС [8]. Мета-анализ проведенных клинических исследований показал его высокую эффективность в лечении дискинетического варианта ФД. Препарат одобрен Японским обществом страхования здоровья и включен в японские рекомендации по лечению пациентов с ФД в качестве основного прокинетики [8, 9].

Учитывая актуальность проблемы эффективного лечения ФД, было проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности применения акотиамида в таблетированной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, «Д-р Редди's Лабораторис Лтд», Индия) у пациентов при ФД с ППДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое, плацебо-контролируемое, в двух параллельных группах. Исследование проводилось на базе 32 исследовательских центров в городах РФ в период с марта 2020 г. по ноябрь 2021 г. В исследование было включено 389 пациентов: 263 женщины и 126 мужчин (средний возраст 30,9 ± 7,56 года). Подавляющее большинство – 388 (99,7%) пациентов принадлежали к европеоидной расе. Все пациенты подписали и датировали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ и локальными этическими комитетами каждого исследовательского центра.

В исследование включались пациенты, соответствовавшие следующим критериям:

1. Возраст 18–45 лет (включительно).
2. Диагноз «ФД с преобладанием ППДС», определяемый на основании Римских критериев IV как наличие хотя бы одного из основных симптомов в сочетании со второстепенными симптомами. Основные симптомы должны отмечаться у пациента в течение ≥ 3 дней в неделю на протяжении последних 3 мес. при их общей продолжительности не менее 6 мес. до скрининга:

- причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность;

- причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи).

Второстепенные симптомы:

- постпрандиальное вздутие в области эпигастрия (обязательный);

- причиняющая беспокойство боль в области эпигастрия (влияющая на повседневную активность);

- причиняющее беспокойство ощущение жжения в области эпигастрия (влияющее на повседневную активность);

- чрезмерная отрыжка;

- тошнота.

«Причиняющее беспокойство» означает степень тяжести симптомов ≥ 2 баллов по 5-балльной шкале Лайкерта с использованием следующих градаций: 0 – отсутствие симптомов; 1 – легкая степень тяжести; 2 – умеренная степень тяжести; 3 – тяжелая степень; 4 – очень тяжелая степень.

3. Отсутствие органических заболеваний ЖКТ.

4. Использование эффективных методов контрацепции.

Основными критериями невключения являлись: 1) наличие любых органических заболеваний ЖКТ, позволяющих объяснить наблюдаемые симптомы, 2) наличие симптомов тревоги, 3) наличие диагноза «синдром раздраженного кишечника», 4) признаки желудочно-кишечного кровотечения, 5) терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, 6) изжога в течение 12 нед. до и на протяжении периода оценки исходных показателей, 7) наличие инфекции *Helicobacter pylori*, 8) облегчение симптомов после дефекации или отхождения газов.

Исследование состояло из следующих этапов: скрининга (до 14 дней), периодов оценки исходных показателей (7 дней), терапии (4 нед.), последующего наблюдения (2 нед.).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: пациентам первой группы назначали 100 мг акотиамида в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, пациенты второй группы получали плацебо. Препараты исследования принимались внутрь три раза в сутки перед едой.

Основным критерием эффективности являлся «ответ на терапию через 4 недели». Ответ на терапию определяли на основании заполнения опросника общей оценки эффективности лечения (ОЭЛ). Вопрос был сформулирован следующим образом: «Как за последнюю неделю у Вас изменились гастроэнтерологические симптомы заболевания по сравнению с их выраженностью в период оценки исходных показателей?». Значение ОЭЛ оценивалось по 7-балльной шкале Лайкерта с использованием

следующих градаций: 0 – чрезвычайно улучшились; 1 – улучшились; 2 – незначительно улучшились; 3 – без изменений; 4 – незначительно ухудшились; 5 – ухудшились; 6 – чрезвычайно ухудшились. Терапия считалась успешной, если пациент отметил «чрезвычайное улучшение» или «улучшение» симптомов.

Кроме этого, эффективность терапии оценивалась еженедельно или через 4 нед. терапии по следующим параметрам:

■ Полный регресс (редукция) хотя бы одного из основных и второстепенного симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия».

■ Полный регресс (редукция) одного из симптомов заболевания: «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)», «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия».

■ Облегчение одного из симптомов заболевания: «причиняющая беспокойство боль в области эпигастрия (влияющая на повседневную активность)», «причиняющее беспокойство ощущение жжения в области эпигастрия (влияющее на повседневную активность)», «чрезмерная отрыжка», «тошнота», «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)», «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия».

■ Облегчение хотя бы одного из основных и второстепенного симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия».

■ Доля пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни, оцененного на основании краткого индекса диспепсии Nerean (SF-NDI®) через 4 нед. терапии. Под клинически значимым улучшением понималось уменьшение общего количества баллов на 10 и более относительно исходных показателей.

Безопасность приема препаратов исследования оценивалась по частоте развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), случаев прекращения терапии, связанных с приемом препарата, по результатам оценки жизненно важных показателей, данных физического обследования, клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи и ЭКГ.

Статистический анализ данных проведен с использованием программного пакета IBM® SPSS® Statistics Version 26.0. Данные были проанализированы с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим и исходным характеристикам заболевания: 194 пациента из группы акотиамида и 189 пациентов из группы плацебо завершили исследование по протоколу.

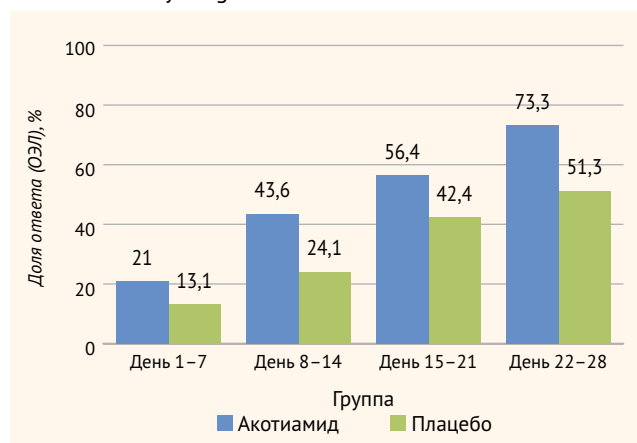
Терапия была прекращена у 1 (0,5%) пациента из группы акотиамида и 5 (2,58%) человек из группы плацебо по причинам, не связанным с приемом препарата. При анализе основного критерия эффективности было установлено, что через 4 нед. «ответ на терапию» в группе акотиамида отмечался достоверно чаще – у 143/193 (74,1%) пациентов группы акотиамида по сравнению с 98/189 (51,9%) группы плацебо ($p < 0,001$). По результатам еженедельной оценки эффективности было показано, что количество пациентов с «ответом на терапию» было достоверно выше в группе акотиамида, чем в группе плацебо, на протяжении всего периода оценки (рис. 1).

Были показаны достоверные различия между группами исследования по параметрам эффективности, отражающим полный регресс симптомов заболевания (табл. 1). Полный регресс симптома «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» наблюдался у 43,5% пациентов в группе акотиамида против 26,9% в группе плацебо, симптома «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» – у 60,0 и 28,9% пациентов соответственно.

По результатам анализа вторичных критериев эффективности, отражающих облегчение симптомов ФД с ППДС, между группами пациентов также были показаны достоверные различия (табл. 2). Было установлено, что различия в редукции симптомов «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» и «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» возникали через 2 нед. терапии и сохранялись на протяжении всего периода оценки (рис. 2, 3). Достоверная разница между группами для симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» отмечалась после 1 нед. приема препаратов и сохранялась на протяжении всего периода терапии (рис. 4).

● **Рисунок 1.** Еженедельный ответ на терапию в течение 4 нед. применения препаратов исследования

● **Figure 1.** Weekly response to therapy during 4-week treatment with study drugs



ОЭЛ – оценка эффективности лечения. При сравнении между группами исследования р-значение для точки оценки «День 1–7» составило 0,038, для точки «День 8–14» – $< 0,001$, для точки «День 15–21» – 0,006, для точки «День 22–28» – $< 0,001$

- **Таблица 1.** Оценка терапии по вторичным критериям эффективности, отражающим полную редукцию симптомов заболевания
- **Table 1.** Therapy assessment according to secondary outcome measures reflecting a complete reduction of disease symptoms

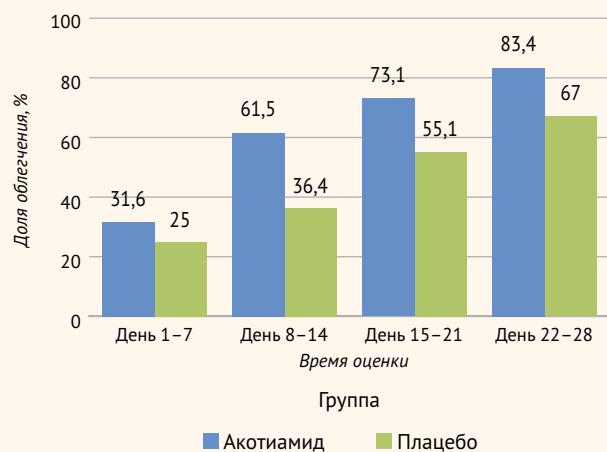
Параметр	Количество пациентов				Разность долей между группами исследования	95% ДИ	p
	Группа акотиамида		Группа плацебо				
	n	%	n	%			
Полная редукция хотя бы одного из основных симптомов и второстепенного симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» через 4 нед. терапии	63/177	35,6%	33/175	18,9%	16,7%	6,6–25,9%	<0,001
Полная редукция симптома «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» через 4 нед. терапии	81/186	43,5%	47/175	26,9%	16,7%	6,6–26,5%	0,001
Полная редукция симптома «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» через 4 нед. терапии	84/140	60,0%	39/135	28,9%	31,1%	18,7–42,1%	<0,001
Полная редукция симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» через 4 нед. терапии	76/180	42,2%	46/178	25,8%	16,4%	6,0–26,0%	0,001

- **Таблица 2.** Оценка терапии по вторичным критериям эффективности, отражающим облегчение симптомов заболевания
- **Table 2.** Therapy assessment according to secondary outcome measures reflecting a relief of disease symptoms

Параметр	Количество пациентов				Разность долей между группами исследования	p
	Группа акотиамида		Группа плацебо			
	n	%	n	%		
Облегчение симптома «причиняющая беспокойство боль в области эпигастрия (влияющая на повседневную активность)»						
Неделя 1	28/97	28,9%	39/105	37,1%	-8,3%	0,212
Неделя 2	60/97	61,9%	55/106	51,9%	10,0%	0,152
Неделя 3	73/96	76,0%	79/104	76,0%	0,1%	0,989
Неделя 4	83/96	86,5%	87/104	83,7%	2,8%	0,579
Облегчение симптома «причиняющее беспокойство ощущение жжения в области эпигастрия (влияющее на повседневную активность)»						
Неделя 1	30/67	44,8%	20/55	36,4%	8,4%	0,347
Неделя 2	42/67	62,7%	35/56	62,5%	0,2%	0,983
Неделя 3	55/67	82,1%	43/54	79,6%	2,5%	0,732
Неделя 4	57/67	85,1%	46/54	85,2%	-0,1%	0,986
Облегчение симптома «чрезмерная отрыжка»						
Неделя 1	43/101	42,6%	39/88	44,3%	-1,7%	0,809
Неделя 2	69/101	68,3%	55/88	62,5%	5,8%	0,401
Неделя 3	84/101	83,2%	67/87	77,0%	6,2%	0,290
Неделя 4	91/101	90,1%	76/87	87,4%	2,7%	0,552
Облегчение симптома «тошнота»						
Неделя 1	38/63	60,3%	28/65	43,1%	17,2%	0,051
Неделя 2	50/63	79,4%	47/66	71,2%	8,2%	0,284
Неделя 3	55/63	87,3%	57/64	89,1%	-1,8%	0,759
Неделя 4	60/63	95,2%	58/64	90,6%	4,6%	0,311
Облегчение хотя бы одного из основных симптомов и второстепенного симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» через 4 нед. терапии	145/180	80,6%	100/172	58,1%	22,4%	<0,001

● **Рисунок 2.** Доля пациентов, у которых зафиксировано облегчение симптома «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» в течение 4 нед. применения препаратов исследования

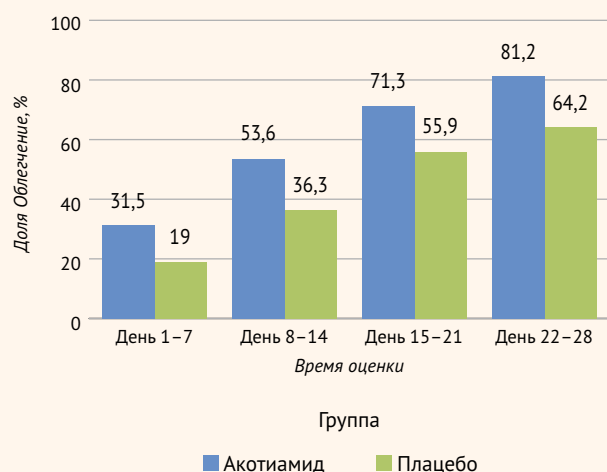
● **Figure 2.** Proportion of patients who reported improvements in the symptom of "annoying feeling of fullness after eating a normal amount of food, which affects daily activities" during 4-week treatment with study drugs



При сравнении между группами исследования р-значение для точки оценки «День 1-7» составило 0,166, для точки «День 8-14» – <0,001, для точки «День 15-21» – <0,001, для точки «День 22-28» – <0,001

● **Рисунок 4.** Доля пациентов, у которых зафиксировано облегчение симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» в течение 4 нед. применения препаратов исследования

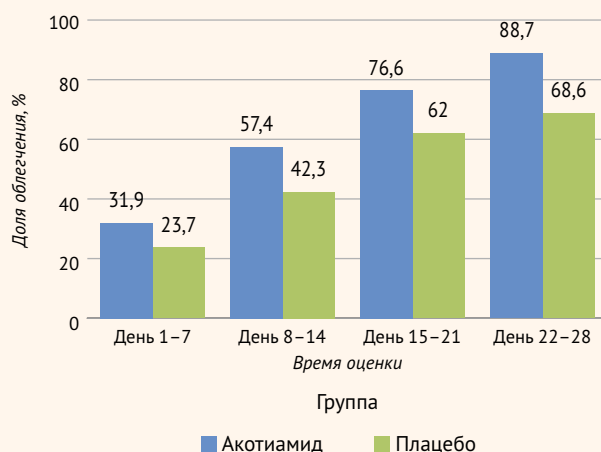
● **Figure 4.** Proportion of patients who reported improvements in the symptom of "postprandial bloating in the epigastric region" during 4-week treatment with study drugs



Согласно оценке качества жизни пациентов по индексу диспепсии Нерепан, клинически значимое улучшение через 4 нед. терапии отмечалось у 172/194 (88,7%) пациентов в группе акотиамида и 131/189 (69,3%) пациентов в группе плацебо. Данные различия также являются достоверными ($p < 0,001$).

● **Рисунок 3.** Доля пациентов, у которых зафиксировано облегчение симптома «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» в течение 4 нед. применения препаратов исследования

● **Figure 3.** Proportion of patients who reported improvements in the symptom of "annoying feeling of early satiety (including inability to eat a usual amount of food) during 4-week treatment with study drugs



При сравнении между группами исследования р-значение для точки оценки «День 1-7» составило 0,128, для точки «День 8-14» – 0,012, для точки «День 15-21» – 0,010, для точки «День 22-28» – <0,001

В исследовании отмечена низкая частота возникновения НЯ. Были зарегистрированы 65 НЯ у 20 (10,3%) пациентов из группы акотиамида и 55 НЯ у 33 (17,0%) пациентов из группы плацебо. Большинство НЯ имели легкую степень тяжести.

Чаще регистрировались НЯ, относящиеся к следующим системно-органным классам:

- желудочно-кишечные нарушения,
- инфекции и инвазии,
- нарушения со стороны нервной системы.

Относящимися к препарату исследования были расценены 11 НЯ у 5 (2,6%) пациентов группы акотиамида и 8 НЯ у 4 (2,1%) пациентов группы плацебо. Все НЯ, относящиеся к препарату исследования, имели легкую степень тяжести. В течение всего исследования не было зафиксировано случаев изменения терапии или досрочного прекращения участия пациентов по причинам, связанным с безопасностью.

Во время исследования был зарегистрирован только 1 случай СНЯ. Случай вирусной пневмонии умеренной степени тяжести у 1 (0,5%) пациента из группы плацебо соответствовал критериям серьезности по мнению исследователей и был зарегистрирован как серьезное НЯ.

Летальных исходов во время проведения исследования не зарегистрировано.

Клинически значимые отклонения отдельных лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови носили единичный характер, различий между группами исследования не наблюдалось. Клинически значимые отклонения результатов физикального обследования ЖКТ были обусловлены основным заболеванием (ФД).

Значимых изменений внутри каждой группы и выраженных различий между группами исследования по всем оцениваемым показателям жизненно важных функций не выявлено. Клинически значимых отклонений в результатах ЭКГ не было зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно субъективной оценке пациентов по 7-балльной шкале Лайкерта, эффективность «ответа на терапию» через 4 нед. была достоверно выше при приеме акотиамида по сравнению с плацебо.

Данные исследования по вторичным критериям эффективности, отражающим полную редукцию симптомов (как совокупно, так и в отдельности), определяющих ППДС, позволяют сделать вывод о том, что акотиамида достоверно превосходит по эффективности плацебо.

Результаты анализа по вторичным критериям эффективности, отражающим облегчение симптомов заболевания (как совокупно, так и в отдельности), свидетельствуют о том, что прием акотиамида достоверно эффективнее, чем плацебо. При этом различия в доле пациентов, испытывающих облегчение симптомов «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» и «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)», были достоверными в течение 2–4 нед. терапии.

При оценке данных на основании индекса диспепсии Нерепан было установлено, что прием акотиамида в течение

4 нед. достоверно улучшал качество жизни пациентов при ФД с ППДС по сравнению с плацебо.

В России зарегистрирован первый препарат с действующим веществом акотиамида Диспевикт® производства компании «Др. Редди's Лабораторис Лтд». Препарат Диспевикт® показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при ФД для устранения таких симптомов, как чувство переполнения в желудке после приема пищи, вздутие верхней части живота, чувство раннего насыщения¹.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного клинического исследования показали, что акотиамида является эффективным средством при ФД с ППДС и превосходит по эффективности плацебо. Частота «ответа на терапию» через 4 нед. была достоверно выше при приеме акотиамида по сравнению с плацебо.

Анализ частоты побочных эффектов показал благоприятный профиль безопасности акотиамида: частота развития НЯ в группах акотиамида и плацебо была сопоставима.

Таким образом, данные клинического исследования позволяют сделать вывод, что акотиамида является эффективным фармакоагентом при лечении ФД с ППДС у взрослых пациентов.



Поступила / Received 01.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2023

Принята в печать / Accepted 15.07.2023

¹ Диспевикт®. Инструкция по медицинскому применению. РУ ЛП-№(001951)-(PF-RU) от 14.03.2023. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CartView.aspx?documentId=61a721cefb44f130afbeb7c6&codeId=PMM.01>.

Список литературы / References

1. 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.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
2. Лялюкова Е.А., Батищева Г.А., Визе-Хрипунова М.А., Лапина Е.Д., Лялюкова А.С., Онучина Е.В. и др. Синдром диспепсии в первичном звене здравоохранения: клинические варианты, тактика ведения пациентов. *Трудный пациент*. 2019;(6–7):38–46. Режим доступа: <https://t-patient.ru/wp-content/uploads/2019/10/9-new.pdf>.
Lyalyukova E.A., Batishcheva G.A., Vise-Khripunova M.A., Lapina E.D., Lyalyukova A.S., Onuchina E.V. et al. Dyspepsia Syndrome in Primary Health Care: Clinical Options, Patient Management Tactics. *Trudnyy Patient*. 2019;(6–7):38–46. (In Russ.) Available at: <https://t-patient.ru/wp-content/uploads/2019/10/9-new.pdf>.
3. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В. и др. Эпителит-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):940–956. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D., Bakulina N.V. et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(8):940–956. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
4. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4).
5. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–262. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30003-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30003-7).
6. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. 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/605/600>.
Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Lyalyukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. et al. Recommendations for the management of primary patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
7. Шентулин А.А., Белоусова И.Б. Современные прокинетики и их роль в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Клиническая медицина*. 2016;94(3):178–182. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-3-178-182>.
Sheptulin A.A., Belousova I.B. Modern prokinetics and their role in the treatment of gastroenterological diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(3):178–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-3-178-182>.
8. 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>.
9. Miwa H., Kusano M., Arisawa T., Oshima T., Kato M., Joh T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2015;50(2):125–139. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-1022-3>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Источники финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Др. Редди's Лабораторис».

Sources of financing: the research was carried out with the financial support of the company Dr. Reddy's Laboratories.

Информация об авторах:

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; igbakulin@yandex.ru

Хлынов Игорь Борисович, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; hlinov.doc@yandex.ru

Саблин Олег Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделом терапии и профпатологии, профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина», Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2; gastroleg@yandex.ru

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Институт медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Павлова Надежда Викторовна, к.м.н., медицинский отдел, ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Information about the authors:

Igor G. Bakulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Medicine, Head of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; igbakulin@yandex.ru

Igor B. Khlynov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; hlinov.doc@yandex.ru

Oleg A. Sablin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Head of Unit of Therapy and Occupational Pathology, Professor of Department Therapy, Institute of Additional Professional Education for Emergency Medicine, Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia; 4/2, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; gastroleg@yandex.ru

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru

Nadezhda V. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories Ltd.; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Ситаглиптин – первый ингибитор дипептидилпептидазы-4 в фиксированной комбинации с метформином

Л.В. Егшатын, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

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

Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Во всем мире растет заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Ведение пациентов с СД2 является сложной задачей, и часто требуется комплексный подход к терапии. Долгосрочные осложнения, связанные с диабетом, минимизируются благодаря вмешательствам, снижающим хроническую гипергликемию. Большинство клинических рекомендаций рекомендуют метформин в качестве препарата первой линии в лечении пациентов с СД2. Первоначально в большинстве случаев метформин применяют в виде монотерапии, однако эффект контроля гликемии ограничен и требуется комбинация метформина со вторым сахароснижающим препаратом. Побочные эффекты (увеличение массы тела и гипогликемии) традиционных сахароснижающих препаратов остаются большой проблемой и ограничивают их применение. В этом плане ингибиторы дипептидилпептидазы-4 превосходят традиционные сахароснижающие препараты и имеют широкий профиль эффективности, переносимости и безопасности. Ситаглиптин является первым представителем данной группы. Показано, что ситаглиптин улучшает уровень постпрандиальной гликемии, гликемии натощак, гликированного гемоглобина без развития гипогликемии, сохраняет функцию β -клеток, имеет профиль сердечно-сосудистой безопасности у лиц с СД2. Систематический обзор и мета-анализ, проведенные в 2021 г., продемонстрировали, что ситаглиптин в монотерапии и в комбинации с метформином снижает массу тела и индекс массы тела при применении в течение 6 и более месяцев. Таким образом, комбинация ситаглиптина с метформином дает дополнительные преимущества в коррекции гипергликемии, достигая лучшего лечебного эффекта в отношении контроля уровня глюкозы и массы тела. В данном обзоре обсуждается ситаглиптин и его комбинация с метформином у пациентов с СД2. Велметия представляет собой фиксированную комбинацию этих двух сахароснижающих препаратов с комплементарным и безопасным профилем действия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая гипергликемия, инкретиновая система, комбинированная терапия, коррекция гипергликемии,

Для цитирования: Егшатын Л.В. Ситаглиптин – первый ингибитор дипептидилпептидазы-4 в фиксированной комбинации с метформином. *Медицинский совет*. 2023;17(13):116–121. <https://doi.org/10.21518/ms2023-168>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Sitagliptin: the fixed combination of the first dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and metformin

Lilit V. Egshatyan, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

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

Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Worldwide, there is an increasing incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Management of patients with T2DM is complex and often requires multiple pharmacological treatments to achieve adequate control of the disease. The long-term diabetes-specific complications have been ameliorated by interventions that decrease chronic glycemia. Most clinical guidelines recommend metformin as the first-line oral hypoglycemic agent. Metformin can be used for monotherapy and combination therapy for T2DM. Initially, metformin monotherapy is often effective, although the effect of glucose control is limited after all, so a second agent is often required in most patients. Unfortunately, the traditional therapeutic drugs for T2DM could not effectively control hyperglycemia, and frequently occurring side effects remain a big problem (weight gain, hypoglycemia). Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are superior to traditional hypoglycemic drugs in terms of efficacy and tolerability. Sitagliptin became the first representative of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. Sitagliptin has been shown to preserve β -cell function and improve 2-h postprandial glucose, fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in individuals with T2DM. A systematic review and meta-analysis conducted in 2021 demonstrated that sitagliptin administration with or without metformin might reduce the body weight and body mass index if these drugs are taken for more than 6 months. Sitagliptin add on to metformin achieving better treating effects on weight loss and glucose control without the development of hypoglycemia.

This review discusses sitagliptin and its combination with metformin. Velmetia is a fixed combination of these two hypoglycemic drugs with a complementary and safe action profile.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic hyperglycemia, incretin system, combination therapy, correction for hyperglycemia

For citation: Egshatyan L.V. Sitagliptin: the fixed combination of the first dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and metformin. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-168>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой гетерогенное заболевание с множеством патогенетических механизмов развития, к числу которых относятся генетические и средовые факторы, образ жизни пациента и так далее. Эпидемический характер увеличения количества пациентов с СД2 приводит к появлению множества серьезных проблем в системе здравоохранения из-за частоты его хронических осложнений, особенно сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. По прогнозам экспертов IDF (International Diabetes Federation), к 2030 г. в мире будет насчитываться 578 млн взрослых пациентов с СД, а к 2045 г. – более 700 млн¹. Несмотря на существование многочисленных рекомендаций по модификации образа жизни и множества сахароснижающих препаратов, многие пациенты не достигают целевых значений гликированного гемоглобина или имеют высокий риск развития гипогликемий. Известно, что для СД характерна сильная корреляция наличия заболевания с развитием микро- и макрососудистых осложнений, и их риск в значительной степени связан с частотой развития гипогликемий [1]. В связи с чем подходы к терапии СД2 пересматриваются с учетом их влияния на осложнения заболевания, функцию β -клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентность и риск развития гипогликемий.

В 2005 г. в клинической практике эндокринологов появилась новая группа сахароснижающих препаратов – инкретинов (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)). Обладая рядом преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β -клеток, подавление повышенной секреции глюкагона, низкий риск гипогликемии, способность контролировать вес), инкретины превосходят традиционные пероральные сахароснижающие препараты в плане эффективности, безопасности и переносимости, благодаря чему они заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД2 [2]. Согласно консенсусу экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению СД, назначение иДПП-4 особенно приоритетно у пациентов с высоким риском развития гипогликемий [3].

ИНКРЕТИНОВАЯ СИСТЕМА В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Первые сведения о роли инкретинов в метаболизме были выдвинуты W. Bayliss и E. Starling еще в 1902 г. [4]. Более 100 лет назад британские ученые обнаружили, что кишечная слизь содержит гормон, который стимулирует

экзокринную секрецию поджелудочной железы после введения соляной кислоты в желудочно-кишечный тракт, и назвали этот гормон «секретин». В 1906 г. B. Moore et al. в своей статье «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки» предположили, что секретины могут влиять не только на экзокринную, но и на эндокринную часть поджелудочной железы [5]. Выделив экстракт слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, ученые назначали его пациентам с глюкозурией и отметили улучшение самочувствия, набор массы тела и снижение глюкозурии. Таким образом, данный экстракт стал предшественником современного класса препаратов – инкретинов. В течение последних десятилетий проведено огромное количество экспериментальных и клинических исследований, объясняющих механизм регуляции синтеза и секреции, способ действия кишечных гормонов. Наиболее мощными инкретинами являются глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид (ГПП). ГИП синтезируется К-клетками слизистой оболочки кишечника, в основном – двенадцатиперстной и тощей кишки. ГПП-1 и ГПП-2, как и глюкагон, являются продуктами гена проглюкагона. В процессе транскрипции этого гена в альфа-клетках поджелудочной железы синтезируется глюкагон, а в энтероэндокринных L-клетках дистальных отделов тонкой кишки ГПП-1, ГПП-2 и глицентин. Несмотря на структурную схожесть двух ГПП, в экспериментах на мышах ГПП-1 показал более выраженный биологический эффект в отличие от ГПП-2 [6]. Инкретины, стимулируя свои рецепторы в центральной и периферической нервной системе, усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, снижают секрецию глюкагона, аппетит, уменьшают количество потребляемой пищи, перистальтику желудка, замедляют эвакуацию пищи из желудка, что опосредованно также снижает уровень гликемии. Инкретины также стимулируют пролиферацию и жизнеспособность β -клеток в изолированных клеточных культурах и способствуют увеличению массы β -клеток. У здоровых лиц 50–70% глюкозозависимой секреции инсулина обусловлены действием ГИП и ГПП-1 [7, 8]. В организме человека ГПП-1 и ГИП быстро деградируют вследствие расщепления ферментом ДПП-4; в результате период полужизни нативного ГПП-1 составляет всего 2 мин, а ГИП около 5–7 мин [7–9]. При СД2 наблюдается значительное снижение концентрации инкретинов в плазме и нарушение их эффекта, что играет ключевую роль в патогенезе заболевания [10]. Изменения характеризуются нарушением постпрандиальной секреции и чувствительности β -клеток к ГПП-1 (в отличие от ГИП) и полным отсутствием эффекта ГИП во второй фазе секреции инсулина. Эти изменения дали основание для создания

¹ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

новых групп сахароснижающих препаратов: восстанавливающих физиологические концентрации инкретинов в крови – идПП-4 и устойчивые к деградации и создающие фармакологические концентрации – агонисты рецепторов ГПП-1 [9]. Таким образом, вследствие модулирования эффектов ГПП-1 возможно значительно замедлить прогрессирование СД2.

ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 – СИТАГЛИПТИН

Современное понимание идеального препарата для лечения пациентов с СД2, основанное на анализе результатов крупных клинических исследований и мета-анализов, сфокусированное не только на адекватном гликемическом контроле, но и на уменьшении риска гипогликемии и прибавки массы тела без негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, почки, печень, также обеспечивающее сохранение секреторной функции β -клеток, заставило ученых искать новые возможности воздействия на причину возникновения и прогрессирование СД2 [11]. С точки зрения вышеперечисленных эффектов наиболее перспективным является ГПП-1. Эндогенная молекула ГПП-1, как и все пептидные гормоны, имеет очень короткий период полувыведения и оказывает свои инсулинотропные эффекты недолго, поскольку быстро расщепляется под влиянием сериновой протеазы – фермента ДПП-4. Быстрая инактивация нативного гормона не позволяет использовать его в качестве терапевтического подхода для лечения СД2. С целью преодоления нестабильности ГПП-1 были синтезированы лекарственные препараты, блокирующие активность фермента ДПП-4 – идПП-4 [12].

Первым зарегистрированным препаратом класса идПП-4 стал ситаглиптин и был одобрен в качестве препарата для лечения взрослых пациентов с СД2 в 2006 г. [13]. Ситаглиптин представляет собой пероральный мощный высокоселективный конкурентный и полностью обратимый идПП-4 [14], глюкозозависимо усиливающий секрецию инсулина и снижающий концентрацию глюкагона посредством инкретинового сигнального пути [15]. У ситаглиптина подчеркивается важность высокой селективности, поскольку ингибирование родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 может приводить к серьезной токсичности и нежелательным побочным эффектам. Ситаглиптин не является субстратом, индуктором или ингибитором ферментов CYP450, имеет биодоступность 87% и период полураспада от 10 до 12 часов [16]. В отличие от остальных идПП-4, основное свое действие ситаглиптин оказывает в неизменном виде. В суточной дозе 50 мг он снижает активность фермента ДПП-4 на 80% в течение 12 часов, а в дозе 100 мг – в течение 24 часов [17]. В 18-недельном исследовании применение ситаглиптина в дозах 100 и 200 мг/сут привело к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,6 и -0,48% соответственно, по сравнению с группой плацебо [18]. Ситаглиптин также значительно снизил уровень глюкозы

плазмы натощак по сравнению с плацебо. У пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c ($\geq 9\%$) наблюдалось более выраженное снижение уровня HbA1c (-1,20% при приеме 100 мг и -1,04% при приеме 200 мг), чем у пациентов с HbA1c менее 8% (-0,44 и -0,33% соответственно) или HbA1c 8–8,9% (-0,61 и -0,39% соответственно). Это связано с тем, что у пациентов с СД2 и уровнем HbA1c более 8,5% активность фермента ДПП-4 достоверно выше, чем у пациентов с впервые выявленным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе. Хроническая гипергликемия способствует достоверному повышению активности ДПП-4, что снижает уровень циркулирующего ГПП-1 и поддерживает постпрандиальную гипергликемию [19]. На фоне терапии ситаглиптином также значительно были улучшены показатели гомеостаза: индекс функции β -клеток, соотношение проинсулин/инсулин натощак, маркеры секреции инсулина и функции β -клеток. Частота развития гипогликемии и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта существенно не отличалась между ситаглиптином и плацебо [18]. Таким образом, с точки зрения патогенеза применение ситаглиптина на поздних стадиях СД2 выглядит более чем оправданным и эффективным. Считается, что терапия ситаглиптином при СД2 может приносить дополнительную пользу даже в тех случаях, когда развивается абсолютная потребность в инсулинотерапии [20].

Важной особенностью ситаглиптина является способность снижать уровень альбуминурии и элиминироваться почками в неизменном виде (до 80% препарата), в связи с чем он разрешен к применению у пациентов с ХБП всех стадий, в том числе получающих заместительную почечную терапию диализом [21, 22].

Безопасность применения ситаглиптина у пациентов с СД2 в отношении сердечно-сосудистого риска также очень важна, поскольку наличие гипергликемии уже является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным метаанализа 25 клинических исследований с включением более 14 тыс. пациентов, риск развития сердечно-сосудистых событий не отличался от плацебо при применении ситаглиптина и был на 46% ниже при сравнении с другими сахароснижающими препаратами [23]. Профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина по сравнению с плацебо был доказан в крупном многоцентровом плацебоконтролируемом двойном слепом рандомизированном с параллельными группами исследовании TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) с включением 14 671 пациента с СД2 и длительностью 3 года [24]. Анализ первичной (время до сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии) и вторичной (время до первичного события, входящего в состав первичной конечной точки, первый фатальный или нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, смерть от всех причин, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти, дина-

мика уровня HbA1c, изменение функции почек, соотношения «альбумин/креатинин» у пациентов, не получавших инсулин (исходно) комбинированной конечной точки продемонстрировал идентичность показателей в обеих группах пациентов. Важно, что частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии также была одинаковой в группах и составила 1,5% случаев в группе ситаглиптина, а в группе плацебо – 1,6%. В целом компоненты первичной конечной точки были зафиксированы у 11,4% пациентов в группе ситаглиптина и у 11,6% пациентов в группе плацебо. В исследовании также продемонстрировано, что частота тяжелой гипогликемии не различалась в группах терапии ситаглиптином и плацебо. Эффективность ситаглиптина как сахароснижающего препарата для лечения СД2 была подтверждена менее частым началом инсулинотерапии, а также низкой потребностью применения дополнительного сахароснижающего препарата по сравнению с группой плацебо.

КОМБИНАЦИЯ СИТАГЛИПТИНА И МЕТФОРМИНА

Несмотря на то что метформин был введен в клиническую практику для лечения пациентов с СД2 еще в 1957 г. в Европе и в 1995 г. в США, до сих пор он является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях [25]. Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических (особенно мышечной и печеночной) тканей к действию инсулина. Дополнительно к общеизвестным антигипергликемическим эффектам метформина выявлено, что он может влиять на инкретиновые пути и способствовать увеличению концентрации циркулирующего в крови ГПП-1 [26, 27]. В экспериментальной работе A. Maida et al. показано, что метформин резко повышал концентрацию ГПП-1 в крови и экспрессию рецепторов ГПП-1 у мышей без сопутствующего введения глюкозы, при этом не влиял на уровень других кишечных пептидов, таких как пептид YY и ГИП [28]. Поскольку метформин приводит к увеличению общего количества (активного и неактивного) ГПП-1, который потенциально может усиливать эффекты иДПП-4, комбинация метформина с иДПП-4 является идеальным партнерством для контроля гликемии. Один из наиболее интересных вариантов использования иДПП-4 совместно с метформином – стартовая терапия СД2, также терапия СД2 у пожилых пациентов, поскольку титровать дозу иДПП-4 легко, к тому же они не имеют дополнительных нежелательных явлений при сочетании с метформином, хорошо переносятся, не вызывают гипогликемии [29]. Такая комбинация препаратов с различными механизмами действия является эффективным вариантом для пациентов с СД2 и направлена на достижение целевых значений гликемии и, возможно, способна отсрочить назначение производных сульфонилмочевины и старт инсулинотерапии [30].

В различных клинических исследованиях были продемонстрированы синергизм, высокая эффективность

и хорошая переносимость комбинации ситаглиптина и метформина у пациентов с СД2² [31–33]. В исследовании 701 пациента с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c 7–10%) добавление 100 мг ситаглиптина к терапии метформином приводило к значимому снижению уровня HbA1c (–0,65%), показателей гликемии натощак (–1,4 ммоль/л) и постпрандиальной гликемии (–2,8 ммоль/л) по сравнению с плацебо². В двойном слепом рандомизированном исследовании с включением 1250 пациентов с СД2, ранее не получавших лечения, комбинированная терапия ситаглиптина и метформина по сравнению с монотерапией метформином была выгоднее в отношении гликемического контроля, побочных эффектов (меньшая частота боли в животе и диареи), при этом регистрировались схожие показатели снижения массы тела [32].

Известно, что у пациентов с СД2 снижение массы тела на 5–10% от исходной ассоциируется с улучшением гликемического контроля, а также со снижением факторов сердечно-сосудистого риска – холестерина и триглицеридов, инсулинорезистентности, артериального давления, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции [34]. В сравнительном исследовании продемонстрировано, что комбинация ситаглиптина с метформином способствовала снижению массы тела на 2,3 кг и частоты эпизодов гипогликемий в 6 раз по сравнению с комбинацией глимегирида с метформином [35]. Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2009 пациентов с СД2, проведенный L. Janani et al. показал, что ситаглиптин способствует снижению массы тела как в монотерапии, так и в комбинации с метформином по сравнению с плацебо, если длительность лечения составляет не менее 6 месяцев [35].

Высокая распространенность нарушений костного метаболизма и остеопороза среди пациентов с СД стала основанием признать последний недооцененным осложнением диабета [36]. Для метформина известно, что он в условиях *in vitro* активирует АМФК-сигнальный путь, способствует дифференцировке и минерализации остеобластов, повышает концентрацию костной щелочной фосфатазы и стимулирует продукцию коллагена 1-го типа [37]. Показано, что примерно через 20 минут после приема пищи наблюдается снижение маркеров костной резорбции, что служит доказательством еще одного экстрапанкреатического эффекта инкретинов – влияния на костный метаболизм [38]. Результаты общенационального когортного исследования с участием 207 558 пациентов с СД2 в возрасте старше 50 лет, получавших сахароснижающую терапию с 2008 по 2011 г., свидетельствуют, что иДПП-4 в отличие от препаратов сульфонилмочевины оказывают протективное воздействие на костный метаболизм при добавлении к метформину [39].

² Karasik A., Charbonnel B., Liu J., Wu M., Meehan A., Meininger G. Sitagliptin added to ongoing metformin therapy enhanced glycemic control and beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association 66th Annual Scientific Sessions; June 9–13, 2006; Washington, DC. Available at: <https://professional.diabetes.org/abstract/sitagliptin-added-ongoing-metformin-therapy-enhanced-glycemic-control-and-beta-cell>.

ВЕЛМЕТИЯ

Результаты многочисленных исследований показывают клинически и статистически значимые улучшения гликемического профиля, снижение сердечно-сосудистого риска, массы тела, улучшение костного метаболизма и т. д. при комбинации ситаглиптина с метформином у пациентов с СД2. В связи с чем идея о сочетании двух с наиболее безопасным профилем действия сахароснижающих препаратов послужила предпосылкой к созданию новой фиксированной комбинации ситаглиптина с метформином – препарата Велметия®.

Велметия® показан пациентам с СД2 в качестве стартовой терапии и для интенсификации моно- или комбинированной терапии, поскольку воздействует на основные патогенетические механизмы развития СД2 – инсулинорезистентность, секреторный дефект β -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью. Таким образом, комбинированная терапия ситаглиптина с метформином является наилучшим вариантом, воздействующим на основные звенья патогенеза СД2. Велметия® представлен

в 2 дозировках: 850 мг метформина + 50 мг ситаглиптина и 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина. Рекомендуются режим приема препарата Велметия® – 2 раза в день во время еды, не превышая максимальную рекомендуемую суточную дозу ситаглиптина 100 мг³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальной задачей современной эндокринологии остается поиск оптимального лекарственного средства, повышающего эффективность лечения пациентов с СД2. Учитывая комплементарные механизмы действия 2 наиболее изученных сахароснижающих препаратов – ситаглиптина и метформина, применение фиксированной их комбинации (препарат Велметия®) может повысить шансы на более успешное управление заболеванием и приверженность терапии у пациентов с СД2.

Поступила / Received 05.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2023
Принята в печать / Accepted 23.05.2023

³ <https://www.drugs.com/uk/velmetia.html>; www.ema.europa.eu.

Список литературы / References

- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Kawanami D., Matoba K., Sango K., Utsunomiya K. Incretin-Based Therapies for Diabetic Complications: Basic Mechanisms and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1223. <https://doi.org/10.3390/ijms17081223>.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(7):1670. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
- Bayliss W., Starling E. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*. 1902;28(5):325–353. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1902.sp000920>.
- Moore B. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J*. 1906;1(1):28–38. <https://doi.org/10.1042/bj0010028>.
- Hartmann B., Johnsen A.H., Orskov C., Adelhorst K., Thim L., Holst J.J. Structure, measurement, and secretion of human glucagon-like peptide-2. *Peptides*. 2000;21(1):73–80. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(99\)00176-x](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(99)00176-x).
- Oduori O.S., Murao N., Shimomura K., Takahashi H., Zhang Q., Dou H. et al. Gs/Gq signaling switch in β cells defines incretin effectiveness in diabetes. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6639–6655. <https://doi.org/10.1172/JCI140046>.
- Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P.R. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
- Artasensi A., Pedretti A., Vistoli G., Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020;25(8):1987. <https://doi.org/10.3390/molecules25081987>.
- Nauck M., Stöckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46–52. <https://doi.org/10.1007/BF02427280>.
- Eldor R., Raz I. The individualized target HbA1c: a new method for improving macrovascular risk and glycemia without hypoglycemia and weight gain. *Rev Diabet Stud*. 2009;6(1):6–12. <https://doi.org/10.1900/RDS.2009.6.6>.
- Davidson J.A. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(5):S28–S38. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s5.05>.
- Dicker D. DPP-4 Inhibitors. Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 2011;34(2):276–278. <https://doi.org/10.2337/dci11-s229>.
- Jeon J.Y., Ko S.H., Kwon H.S., Kim N.H., Kim J.H., Kim C.S. et al. Prevalence of diabetes and prediabetes according to fasting plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Metab J*. 2013;37(5):349–357. <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.5.349>.
- Plosker G.L. Sitagliptin: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014;74(2):223–242. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0169-1>.
- Onge E.L., Miller S., Clements E. Sitagliptin/metformin (Janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. *PT*. 2012;37(12):699–708. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319848/>.
- Herman G.A., Stevens C., Van Dyck K., Bergman A., Yi B., Smet M.D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(6):675–688. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.09.002>.
- Raz I., Hanefeld M., Xu L., Caria C., Williams-Herman D., Khatami H.; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11):2564–2571. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0416-z>.
- Mannucci E., Pala L., Ciani S., Bardini G., Pezzatini A., Sposato I. et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(6):1168–1172. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1749-8>.
- Katsuno T., Ikeda H., Namba M. Medium-Term Effect of Add-On Therapy with the DPP-4 Inhibitor, Sitagliptin, in Insulin-Treated Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):309–320. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0170-2>.
- Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(1):69–73. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-382>.
- Vincent S.H., Reed J.R., Bergman A.J., Elmore C.S., Zhu B., Xu S. et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C] sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(4):533–538. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.013136>.
- Engel S.S., Golm G.T., Shapiro D., Davies M.J., Kaufman K.D., Goldstein B.J. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:3. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-3>.
- Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.
- Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N., Davidson J.A., Howlett H.C.S., Ritz P. *Metformin. The Gold Standard: a Scientific Handbook*. 2007. P. 37. Available at: <https://research.aston.ac.uk/en/publications/metformin-the-gold-standard-a-scientific-handbook>.
- LaMoia T.E., Shulman G.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021;42(1):77–96. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa023>.
- Migoya E.M., Bergeron R., Miller J.L., Snyder R.N., Tanen M., Hilliard D. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(6):801–808. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.184>.
- Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-acti-

- vated receptor- α in mice. *Diabetologia*. 2011;54(2):339–349. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1937-z>.
29. Liu X., Wang L., Xing Y., Engel S.S., Zeng L., Yao B. et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin-based dual and triple therapy in elderly Chinese patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of STRATEGY study. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1532–1541. <https://doi.org/10.1111/jdi.13277>.
 30. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
 31. Goldstein B.J., Feinglos M.N., Luncford J.K., Johnson J., Williams-Herman D.E. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979–1987. <https://doi.org/10.2337/dc07-0627>.
 32. Reasner C., Olansky L., Seck T.L., Williams-Herman D.E., Chen M., Terranella L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(7):644–652. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01390.x>.
 33. Seck T., Nauck M., Sheng D., Sunga S., Davies M.J., Stein P.P. et al., Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562–576. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02353.x>.
 34. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(S1):S47–S51. <https://doi.org/10.2337/dc16-S009>.
 35. Janani L., Bamehr H., Tanha K., Mirzabeigi P., Montazeri H., Tarighi P. Effects of Sitagliptin as Monotherapy and Add-On to Metformin on Weight Loss among Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021;71(9):477–488. <https://doi.org/10.1055/a-1555-2797>.
 36. Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):495–505. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm106>.
 37. Zhen D., Chen Y., Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications*. 2010;24(5):334–344. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.05.002>.
 38. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H., Vilsbøll T., Hartmann B., Henriksen E.E. et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2180–2189. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2180>.
 39. Choi H.J., Park C., Lee Y.K., Ha Y.C., Jang S., Shin C.S. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study. *Osteoporos Int*. 2016;27(9):2709–2715. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3595-6>.

Информация об авторе:

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н., врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; старший научный сотрудник отдела эндокринологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; lilit.egshatyan@yandex.ru

Information about the author:

Lilit V. Egshatyan, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Senior Researcher of Department of Endocrinology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; lilit.egshatyan@yandex.ru

Место метформина в современных клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа

Т.Б. Моргунова✉, <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>, tanmorgun@mail.ru

И.В. Глинкина, <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>, irina_glinkina@rambler.ru

Е.Д. Пешева, <https://orcid.org/0000-0002-1809-7977>, ekaterinapesheva.endo@gmail.com

А.А. Зорина, <https://orcid.org/0000-0002-2234-5283>, azorina97@yandex.ru

В.В. Фадеев, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, walfad@mail.ru

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

Резюме

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Сахарный диабет 2-го типа ассоциирован с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью и является ведущей причиной хронической болезни почек и терминальной стадии болезни почек. На сегодняшний день для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа используются сахароснижающие препараты, воздействующие на разные звенья патогенеза. Метформин – препарат из группы бигуанидов, широко применяющийся для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа как в монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими средствами. Помимо лечения сахарного диабета, метформин рекомендован и широко применяется для лечения преддиабета. Метформин характеризуется благоприятным профилем безопасности, он эффективен и доступен по цене; обеспечивает значимое улучшение гликемического контроля без увеличения риска гипогликемий. При применении метформина в монотерапии снижение уровня гликированного гемоглобина составляет в среднем 1–2%. Несмотря на появление в практике достаточно большого числа новых, эффективных сахароснижающих препаратов, метформин остается по-прежнему во многих случаях препаратом выбора. И большинством диабетических ассоциаций метформин рекомендуется в качестве препарата первой линии. Метформин продемонстрировал множество положительных эффектов в наблюдательных исследованиях у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. В настоящем обзоре представлены данные об эффективности и плейотропных эффектах метформина. Также обсуждаются возможные нежелательные явления, в т. ч. риск развития недостаточности и дефицита витамина B12, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: бигуаниды, сахароснижающий препарат, метформин, гликемический контроль, терапевтическое применение

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Пешева Е.Д., Зорина А.А., Фадеев В.В. Место метформина в современных клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2023;17(13):122–129. <https://doi.org/10.21518/ms2023-211>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of metformin in modern clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus

Tatyana B. Morgunova✉, <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>, tanmorgun@mail.ru

Irina V. Glinkina, <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>, irina_glinkina@rambler.ru

Ekaterina D. Pesheva, <https://orcid.org/0000-0002-1809-7977>, ekaterinapesheva.endo@gmail.com

Anastasia A. Zorina, <https://orcid.org/0000-0002-2234-5283>, azorina97@yandex.ru

Valentin V. Fadeev, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, walfad@mail.ru

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

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases. Type 2 diabetes mellitus is associated with high cardiovascular morbidity and mortality and is a leading cause of chronic kidney disease and end-stage kidney disease. To date, for the treatment of patients with type 2 diabetes, hypoglycemic drugs are used that affect different parts of the pathogenesis. Metformin is a biguanide that is used in the treatment of type 2 diabetes mellitus; it is effective as monotherapy and in combination with other glucose-lowering medications. In addition to the treatment of diabetes mellitus, metformin is recommended and widely used for the treatment of prediabetes. Metformin is generally well-tolerated with minimal side effects and is affordable. Metformin is very effective in HbA1c lowering associated with some weight loss, but does not increase risk for hypoglycemia. With the use of metformin in monotherapy, the decrease in HbA1c levels is 1–2%. Despite the appearance in practice of a fairly large number of new, effective glucose-lowering drugs, metformin is still the drug of choice in many cases. And most diabetic associations recommend metformin as a first-line drug. Metformin has demonstrated many positive effects in observational studies in patients with CAD, heart failure, and chronic kidney disease. This review presents data on the efficacy and, pleiotropic effects of metformin. Possible adverse events are also discussed, including the risk of low level and deficiency of vitamin B12, gastrointestinal tract adverse events.

Keywords: biguanide, glucose lowering drug, metformin, glycemic control, therapeutic use

For citation: Morgunova T.B., Glinkina I.V., Pesheva E.D., Zorina A.A., Fadeev V.V. Place of metformin in modern clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-211>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По мнению экспертов Международной диабетической федерации (IDF), у 536,6 млн человек есть сахарный диабет (СД), диагностированный или недиагностированный, и, согласно расчетам, это число увеличится на 46%, достигнув 783,2 млн к 2045 г. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2023 г. состояло на диспансерном учете 4 962 762 человека (3,42% населения), из них 92,3% (4 581 990) – СД2 [1]. Метформин используется для лечения СД2 с 1957 г. и, несмотря на появление в практике новых сахароснижающих препаратов, в большинстве случаев назначается пациентам в дебюте заболевания [2, 3]. При анализе данных пациентов с сахарным диабетом, участвовавших в исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) за период с 1999 по 2018 г., было отмечено увеличение частоты назначений метформина, инсулина и новых сахароснижающих препаратов, например ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера, и снижение назначений препаратов сульфонилмочевины и тиазолидиндионов. Доля пациентов, получавших метформин, возросла с 39,9% в 1999–2002 гг. до 59,5% в 2015–2018 гг. [4].

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БИГУАНИДОВ

История применения бигуанидов в лечении СД охватывает несколько столетий. Начиная с XVII в. в Южной и Восточной Европе для лечения симптомов СД использовалась галега лекарственная (от лат. *Galega officinalis*), содержащая гуанидин, который уменьшал жажду и выделение сахара с мочой [5]. Однако в чистом виде гуанидин оказался весьма токсичным [6]. В 1920-х гг. были разработаны препараты – производные гуанидина, получившие название «бигуаниды» (синталин А и В), один из которых непродолжительное время использовался в клинической практике, но был вскоре запрещен из-за токсического влияния на печень. В 1922 г. Э. Вернером и Дж. Беллом впервые был синтезирован метформин (диметилбигуанид), обладавший наименьшей токсичностью среди различных протестированных метилбигуанидов [7]. Дальнейшее исследование бигуанидов было приостановлено в связи с производством синтетического инсулина, которое начало активно развиваться примерно в то же время. Интерес к бигуанидам возродился только в 1950-х гг. с появлением в 1957 г. фенформина, сахароснижающие свойства которого открыли Г. Ангер, Л. Фридман и С.Л. Шапиро [8]. В том же году Л. Фридман и С.Л. Шапиро открыли буформин.

Возвращение к бигуанидам было обусловлено поиском эффективного перорального препарата для лечения СД2. Большой вклад во внедрение бигуанидов в клиническую практику внес французский диабетолог Жан Стерн, исследовавший сахароснижающую активность бигуанидов, в частности метформина. Ж. Стерн был первым, кто попытался применить метформин для лечения СД2 у человека, и опубликовал свои результаты в 1957 г.

Судьба трех бигуанидов оказалась неодинаковой. Фенформин обладал наиболее выраженным сахароснижающим действием, и его начали применять для лечения СД2. Но к середине 1970-х гг. было собрано достаточное количество данных, подтверждающих развитие лактатацидоза у пациентов и относительно высокую смертность больных на фоне приема фенформина. На основании этого FDA (Food and Drug Administration, Комитет по контролю за лекарственными веществами и пищевыми добавками, США) в 1976 г. запретил использование всех лекарственных средств группы бигуанидов в клинической практике на территории США. Буформин (в связи с относительно слабым сахароснижающим эффектом и потенциальным риском лактатацидоза) также был снят с производства. Метформин, обладающий достаточным сахароснижающим действием и редко вызывающий лактатацидоз, с 1994 г. был разрешен к применению в США, а с 1995 г. он уже широко применялся для лечения СД2. В 2002 г. метформин становится наиболее часто назначаемым сахароснижающим препаратом [9]. В 2005 г. Международная федерация диабета рекомендовала метформин в качестве препарата первой линии для лечения СД2 [10].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА

Сахароснижающее действие метформина обусловлено прежде всего влиянием на инсулинорезистентность периферических тканей, снижением продукции глюкозы печенью за счет подавления глюконеогенеза, а также замедлением всасывания углеводов в кишечнике. Под воздействием метформина удлиняется время полураспада инсулина в печени, за счет чего пролонгируется его влияние на гепатоциты. На фоне приема метформина также увеличивается чувствительность периферических тканей к инсулину, преимущественно скелетной мускулатуры, в меньшей степени – жировой ткани.

Метформин снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике и повышает продукцию лактата через анаэробный путь утилизации глюкозы. Замедление всасывания углеводов в кишечнике приводит к снижению пиков гликемии постпрандиально. Отчасти это обусловлено уменьшением скорости опорожнения желудка и моторики тонкой кишки.

Кроме того, метформин обладает дополнительными, плейотропными свойствами. Препарат влияет на реологические свойства крови и агрегацию тромбоцитов: приводит к повышению фибринолитической активности посредством снижения концентрации фибриногена, увеличения концентрации тканевого активатора плазминогена и подавления активности ингибитора активатора плазминогена. Метформин снижает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, что ведет к снижению адгезии лейкоцитов к эндотелию и далее к уменьшению атеросклероза; улучшает микроциркуляцию [9, 11].

МЕТФОРМИН В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Существующие на сегодняшний день сахароснижающие препараты позволяют воздействовать на разные звенья патогенеза СД2. Согласно современным рекомендациям, метформин является приоритетным препаратом для старта медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД2 [1, 12–15]. Если у пациента с впервые выявленным СД2 исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%, то лечение можно начинать с монотерапии. По данным ряда исследований продолжительностью 3–6 мес., терапия метформином обеспечивает снижение уровня HbA1c в среднем от 1 до 1,5% в зависимости от исходных показателей углеводного обмена. В прямых сравнительных исследованиях была показана сопоставимая сахароснижающая эффективность метформина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) и тиазолидиндионов и большая эффективность по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) [16, 17].

При недостижении адекватного гликемического контроля на монотерапии или при исходно более высоких значениях гликемии целесообразно назначение комбинации двух (иногда трех) сахароснижающих препаратов, один из которых метформин. В составе комбинированной терапии могут быть использованы препараты из разных групп. Метформин доступен в виде фиксированных комбинаций с разными препаратами: ДПП-4, ПСМ, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2). Выбор конкретного препарата или комбинации определяется прежде всего доминирующей клинической проблемой у пациента. У пациентов в дебюте СД2 без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c. Данная рекомендация основана на результатах ряда исследований, в частности исследования VERIFY по назначению комбинации препарата идПП-4 вилдаглиптина с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной монотерапией метформином с последующим присоединением идПП-4 [18].

Как известно, эффективность метформина дозозависимая. По результатам исследования по фармакодинамике при назначении метформина пациентам с СД2 минимальная эффективная доза составляла 500 мг/сут, а максимальная эффективность была достигнута на суточной дозе 2000 мг. У части пациентов назначение метформина в дозе 2500 мг может обеспечить дополнительное снижение гликемии [19], но, по данным исследования A. Garber, значимых отличий между дозами 2000 и 2500 мг по уровню глюкозы натощак и HbA1c выявлено не было. При применении метформина в дозе 500 мг/сут в среднем снижение уровня глюкозы крови натощак составило 1,1 ммоль/л, а уровня HbA1c – 0,9; в дозе 2000 мг – на 4,3 ммоль/л и 2,0% соответственно [20].

Вместе с тем в реальной практике нередко пациентам с СД2 назначают относительно небольшие дозы метформина. Так, при анализе назначений метформина взрослым с СД2 в США было показано, что из 715 пациентов (52,6% женщин, 64,1% белых, средний возраст $57,0 \pm 12,7$ лет) 31,3% получали метформин в дозе < 850 мг, 46,9% – в дозе 850–1499 мг, 21,8% ≥ 1500 мг и только 34,1% пациентов получали ≥ 1500 мг метформина в день в течение первых 6 мес. терапии. Пациенты в возрасте 65–79 лет (по сравнению с лицами в возрасте < 50 лет) и пациенты с исходно более высоким уровнем HbA1c чаще получали метформин в дозе ≥ 1500 мг. Таким образом, нередко пациенты получают метформин в недостаточной дозе [21].

Противопоказаниями к применению метформина служат: рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (при рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг), печеночная недостаточность, острый коронарный синдром, заболевания, сопровождающиеся тяжелой гипоксией, алкоголизм, ацидоз любого генеза, беременность, а также В₁₂-дефицитная анемия [1].

МЕТФОРМИН В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДИАБЕТА

Нарушение регуляции метаболизма глюкозы, при котором развивается гипергликемия, не соответствующая критериям диагноза «сахарный диабет», обозначается термином «преддиабет». Это понятие объединяет в себя состояние «нарушенной гликемии натощак» (НГН, уровень глюкозы в венозной плазме $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л) и гипергликемии после приемов пищи или через 2 ч после приема 75 г глюкозы в ходе перорального глюкозотолерантного теста, а также состояние «нарушенной толерантности к глюкозе» (НТГ, уровень глюкозы в венозной плазме < 7,0 ммоль/л натощак, $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л через 2 ч). Это состояние предшествует развитию СД2.

Согласно результатам исследования NATION, распространенность преддиабета в России среди лиц 20–79 лет составляет 19,3% (около 20,7 млн) [22]. Нарушение углеводного обмена на уровне преддиабета приводит к значимому увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): смертность от ССЗ в 1,5 раза выше, чем у лиц с нормогликемией [23, 24]. На фоне НТГ развивается нарушение диастолической функции миокарда

левого желудочка и атеросклероз коронарных сосудов с риском возникновения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

Учитывая стремительное увеличение числа пациентов с нарушениями углеводного обмена и ассоциированные риски сердечно-сосудистых осложнений, рекомендовано проводить своевременную диагностику с целью активной профилактики развития преддиабета и СД2. «Золотым стандартом» диагностики является пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Его рекомендовано проводить всем лицам старше 45 лет с нормальным индексом массы тела (ИМТ), при отсутствии факторов риска СД и в любом возрасте при наличии одного и более фактора риска развития СД2, ИМТ более 25 кг/м² (или более 23 кг/м² для азиатской популяции), высоком риске (более 12) по результатам опросника FINDRISC [1].

Пациентам с преддиабетом с целью предотвращения развития СД2 рекомендовано назначение немедикаментозной и медикаментозной терапии. В крупном проспективном исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program) [25] и последующем долгосрочном исследовании DPPOS (The Diabetes Prevention Program Outcomes Study) [26] была подтверждена эффективность модификации образа жизни с целью снижения массы тела на 10%, а также терапия метформином. DPP – крупное многоцентровое исследование, оно проводилось в Соединенных Штатах Америки. В исследование DPP вошло 3 234 пациента с НГН или НТГ; они были рандомизированы в группу стандартной модификации образа жизни + плацебо, стандартной модификации образа жизни + метформин (850 мг 2 раза в день), группу интенсивной модификации образа жизни (диета + физическая активность, цель – снижение не менее 7% веса). К окончанию исследования (в среднем через 2,8 года) в группе терапии метформином частота развития СД2 была значимо ниже, чем в группе плацебо. Наиболее эффективна была терапия метформином у пациентов с исходно более высоким ИМТ или более высоким уровнем глюкозы плазмы натощак [25].

После завершения исследования DPP пациентам предложили наблюдение с возможностью консультирования по вопросам модификации образа жизни, а пациенты из группы метформина продолжили прием препарата. Через 15 лет заболеваемость СД2 была на 17% ниже у пациентов, получавших метформин, в сравнении с группой плацебо. В исследовании DPP у пациентов, получавших метформин, отмечено снижение веса и уменьшение окружности талии по сравнению с плацебо. На протяжении последующего 10-летнего наблюдения потеря веса сохранялась в группе метформина в сравнении с группой плацебо и закономерно зависела от приверженности к терапии метформином ($p < 0,001$) [27].

На сегодняшний день ведущие диабетологические ассоциации (Американская диабетическая ассоциация, Международная диабетическая федерация, российские рекомендации по ведению пациентов с СД) придерживаются позиции, что в случае сложности соблюдения рекомендаций по изменению питания и режима физической активности необходимо начало медикаментозной тера-

пии метформином (при отсутствии противопоказаний) [1, 12, 13]. Фармакотерапия метформином рекомендована лицам с ИМТ более 35 кг/м², моложе 60 лет, с предшествующим гестационным сахарным диабетом по схеме 1000–1700 мг/сут (или пролонгированная форма 1000–1500 мг/сут). Применение препарата возможно при ХБП С1–3 (СКФ выше 30 мл/мин/1,72 м²).

Вместе с тем, несмотря на риски, связанные с преддиабетом, высокую частоту развития СД в этой когорте пациентов, в реальной практике медикаментозная терапия назначается нечасто. Так, в исследовании A. Hughes были проанализированы данные о назначении метформина пациентам с преддиабетом за период с 2012 по 2018 г. Когорта пациентов составила 53 551 человек. Авторы анализировали частоту назначений метформина через 1 или 3 года после лабораторного подтверждения преддиабета у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² или в возрасте < 60 лет. Всего 1 214 пациентам (2,4%) был назначен метформин в течение первого года после лабораторного подтверждения преддиабета и 1 901 пациенту (4,1%) – в течение 3 лет. При этом в течение 1 года 2,4% лиц в возрасте < 60 лет и 10,4% лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м² получали метформин. Через 3 года доля пациентов, получающих метформин, увеличилась до 3,9% среди людей моложе < 60 лет и до 14,0% у людей с ИМТ ≥ 35 кг/м². Если пациенты соответствовали обоим критериям, то частота назначений достигала 10,5% в течение 1 года и 13,8% в течение 3 лет. Таким образом, частота назначения метформина для профилактики СД2 была очень низкой в группе преддиабета [28]. Приверженность пациента лечению – один из ключевых факторов, определяющих эффективность терапии. Так, в исследовании DPPOS в группе пациентов с более высокой приверженностью закономерно была ниже частота развития сахарного диабета [27].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ

Нежелательные явления со стороны ЖКТ

Наиболее распространенные побочные эффекты метформина: диарея, тошнота и/или дискомфорт в животе. Они обычно легкие, преходящие и дозозависимые, но могут возникать у 50% пациентов, принимающих метформин. Около 5% людей не переносят препарат даже в минимальных дозах. Эти побочные эффекты могут быть связаны с накоплением препарата в энтероцитах тонкой кишки. Метформин снижает активность дисахаридаз кишечника, замедляет реабсорбцию желчных солей, что в свою очередь ведет к нарушению осмотического статуса и диарейному синдрому. Кроме того, при начале терапии сразу в больших дозах может возникать гиперсекреция со стороны слизистой кишечника. По совокупности этих факторов начинается избыточный бактериальный рост и связанные с ним процессы брожения в кишечнике [11]. Симптомы могут быть уменьшены постепенным титрованием дозы или назначением меньших доз препарата [29, 30]. Препараты с медленным высвобождением (метформин пролонгированного действия) связаны с меньшим количеством желудочно-кишечных симптомов [16].

Метформин и дефицит витамина B_{12}

Прием метформина ассоциирован с нарушением всасывания витамина B_{12} . Среди факторов, приводящих к ухудшению всасывания B_{12} , относят: снижение секреции внутреннего фактора Касла, снижение перистальтики кишечника и избыточный бактериальный рост, ухудшение связывания комплекса «внутренний фактор Касла + B_{12} с Cubam-рецептором». В ряде случаев это может привести к выраженному дефициту B_{12} . У пациентов с низконормальным или сниженным уровнем B_{12} чаще развивается периферическая нейропатия. Был проведен ряд исследований, посвященных изучению данной проблемы. В клинических исследованиях по применению метформина продолжительностью 29 нед. снижение до субнормального уровня нормальных исходных показателей витамина B_{12} в сыворотке крови наблюдалось примерно у 7% пациентов.

При анализе ретроспективных данных 592 амбулаторных пациентов с СД2, получающих метформин, дефицит B_{12} (уровень B_{12} в сыворотке < 150 пмоль/л) был выявлен у 27,7% пациентов. Риск дефицита витамина B_{12} был ассоциирован с более высокой суточной дозой метформина (ОР 2,79; 95% ДИ 2,22–3,48, $p < 0,001$), возрастом ≥ 80 лет (ОР 2,86; 95% ДИ 1,31–6,25, $p = 0,008$), веганством (ОР 21,61; 95% ДИ 4,47–104,44, $p < 0,001$) и дефицитом фолиевой кислоты (ОР 2,04; 95% ДИ 1,27–3,28, $p = 0,003$) [31].

По данным исследования Т. Rathis, распространенность недостаточности витамина B_{12} составила 27%, погранично сниженный уровень витамина B_{12} был выявлен еще у 18%. Недостаточность витамина B_{12} чаще ассоциирована с длительностью приема и дозой метформина [32]. По данным J. Kim, риск развития недостаточности/дефицита витамина B_{12} возрастал при применении метформина в дозе ≥ 1500 мг [33].

Риск развития дефицита B_{12} на фоне терапии метформина также оценивали в исследованиях по профилактике СД – DPP и DPPOS. В исследовании DPP пациенты были рандомизированы в группу плацебо ($n = 1\,082$) или метформина в дозе 850 мг два раза в день ($n = 1\,073$). Прием метформина составил в основном исследовании (DPP) 3,2 года и в продолженном исследовании (DPPOS) 9 лет. Уровни B_{12} исследовали через 5 и 13 лет терапии. Через 5 лет низкий уровень витамина B_{12} (≤ 203 пг/мл) встречался чаще в группе метформина по сравнению с группой плацебо (4,3 по сравнению с 2,3%; $p = 0,02$); через 13 лет отличий между группами не было (7,4 против 5,4%; $p = 0,12$). Пограничный и умеренно сниженный уровень витамина B_{12} (≤ 298 пг/мл) через 5 и 13 лет также чаще выявляли в группе терапии метформином по сравнению с группой плацебо: 19,1 по сравнению с 9,5% ($p < 0,01$) и 20,3 по сравнению с 15,6% ($p < 0,02$) соответственно. Таким образом, длительное применение метформина сопровождалось биохимическим дефицитом B_{12} [34]. Некоторые пациенты (с недостаточным потреблением или всасыванием витамина B_{12}), по-видимому, предрасположены к снижению концентрации витамина B_{12} до субнормальных показателей. Согласно современным

рекомендациям, пациентам, получающим длительное время метформин, необходимо ежегодно контролировать гематологические параметры и один раз в 2–3 года – показатели концентрации витамина B_{12} с последующей коррекцией его недостаточности.

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Первоочередной целью лечения СД2 является снижение риска развития и прогрессирования поздних осложнений. У пациентов с СД2 риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза выше по сравнению с людьми без диабета [35]. Интенсивный контроль гликемии снижает риск микрососудистых осложнений, но не приводит к значимому уменьшению риска развития и прогрессирования макрососудистых осложнений. Вместе с тем интенсивный гликемический контроль с момента постановки диагноза «СД2» и до развития сердечно-сосудистых заболеваний может уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем, т. н. эффект накопления [36].

Учитывая высокий риск заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, очень важно назначение сахароснижающих препаратов, обеспечивающих снижение риска АССЗ, а также адекватное лечение сопутствующих состояний: ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии у этих пациентов. Несмотря на длительную историю применения метформина, данные о сердечно-сосудистых исходах на фоне его применения ограничены. Кроме того, имеющиеся исследования отличаются небольшими размерами выборки и короткой продолжительностью.

Первое исследование, в котором было показано кардиопротективное влияние метформина, – UKPDS. В него вошло 753 пациента с впервые выявленным СД2: пациенты получали традиционную терапию (диета с добавлением препарата сульфонилмочевины, инсулина и/или метформина при выраженной гипергликемии) или метформин. По сравнению с традиционной терапией применение метформина привело к снижению общей смертности (ОР 0,64, $p = 0,01$) и инфаркта миокарда (ОР 0,61, $p = 0,01$) с достоверным снижением частоты инсультов и заболеваний периферических артерий [37].

В дальнейшем были опубликованы результаты еще ряда исследований и метаанализов. Так, по данным исследования SPREAD-DIMCAD, терапия метформином приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с глипизидом. На фоне двух вариантов терапии были достигнуты сходные показатели гликемического контроля, однако терапия метформином привела к значимому снижению риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,54, 95% ДИ 0,30–0,90; $p = 0,026$) [38].

По данным метаанализа 40 исследований (включая ряд исследований с активными препаратами сравнения), применение метформина ассоциировано с более низкими показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,74, 95% ДИ 0,62–0,89) [39]. Результаты

исследований Y. Нап у пациентов с СД2 и ИБС показали, что терапия метформином сопровождалась значимым снижением риска сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,81, 95% ДИ 0,79–0,84) и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) (ОР 0,83, 95% ДИ 0,78–0,89) [40].

В целом кардиопротективное влияние метформина может быть обусловлено следующими эффектами, помимо сахароснижающего действия и устранения инсулинорезистентности: улучшением липидного профиля и фибринолитических свойств, уменьшением доли висцерального жира, снижением адгезии лейкоцитов к эндотелию и дифференцировки клеток воспаления в макрофаги, улучшением микроциркуляции и другими эффектами [11].

Несмотря на длительную историю применения метформина, его безусловные преимущества в качестве сахароснижающего препарата, в настоящее время продолжают исследования по изучению дополнительных свойств этого препарата. Достаточно интересные работы были посвящены изучению когнитивных функций у пациентов, получающих метформин.

Например, в исследовании, проведенном Y. Kim, изучали частоту возникновения деменции в корейской популяции у пациентов с СД2, получавших и не получавших метформин, в сравнении с людьми без диабета [41]. Все участники были разделены на пять групп: с СД2, не принимавших метформин, с СД2, получавших метформин в низкой, средней и высокой дозе, людей без диабета. Медиана наблюдения составила 12,4 года. Из 73 718 участников у 8 355 пациентов (11,3%) была диагностирована деменция (из них 554 пациента с СД2 без терапии метформином, 545 человек на терапии метформином и 7 256 человек без СД). В сравнении с пациентами, не получавшими метформин, отношение рисков (95% ДИ) деменции для мужчин, получавших метформин в низкой,

средней и высокой дозе, а также мужчин без диабета составило 0,97 (0,73–1,28), 0,77 (0,58–1,01), 0,48 (0,35–0,67) и 0,98 (0,84–1,15) соответственно. И у женщин в тех же группах – 0,90 (0,65–0,98), 0,61 (0,50–0,76), 0,46 (0,36–0,58) и 0,92 (0,81–1,04). Таким образом, на фоне терапии метформином у пациентов с СД2 было отмечено дозозависимое снижение риска развития деменции. По данным метаанализа Q. Zhang, терапия метформином ассоциирована с меньшим риском когнитивных нарушений у пациентов с СД2 (ОР 0,90; 95% ДИ 0,88, 0,92) [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении длительного времени метформин, в силу его высокой сахароснижающей эффективности, минимального риска гипогликемии при использовании в монотерапии, нейтрального влияния на вес с потенциальным его умеренным снижением, хорошим профилем безопасности и низкой стоимостью, традиционно рекомендуется в качестве первой линии при лечении СД2. Также метформин используется в комбинации с различными препаратами, причем во многих странах доступны и широко используются фиксированные комбинации метформина с иДПП-4, иНГЛТ-2 и ПСМ. Метформин продемонстрировал множество положительных эффектов в наблюдательных исследованиях у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. По результатам недавно проведенного метаанализа 26 наблюдательных исследований, включающих 815 839 пациентов, было показано, что применение метформина сопряжено со снижением смертности от всех причин на 26% [40].



Поступила / Received 03.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2023

Принята в печать / Accepted 22.06.2023

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 11-й выпуск. М.; 2023. 234 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). *Standards of specialized diabetes care*. 11th ed. Moscow; 2023. 234 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Montvida O., Shaw J., Atherton J.J., Stringer F., Paul S.K. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):69–78. <https://doi.org/10.2337/dc17-1414>.
- Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z. et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740–751. <https://doi.org/10.7326/M15-2650>.
- Fang M., Wang D., Coresh J., Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2219–2228. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2032271>.
- Hadden D.R. Goat's rue – French lilac – Italian fitch – Spanish sainfoin: gallega officinalis and metformin: the Edinburgh connection. *J R Coll Physicians Edinb*. 2005;35(3):258–260. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402501>.
- Keeler R.F., Baker D.C., Evans J.O. Individual animal susceptibility and its relationship to induced adaptation or tolerance in sheep to Galega officinalis L. *Vet Hum Toxicol*. 1988;30(5):420–423. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3188360>.
- Bailey C.J., Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*. 1989;12(8):553–564. <https://doi.org/10.2337/diacare.12.8.553>.
- Mckendry J.B., Kuwayti K., Rado P.P. Clinical experience with DBI (phenformin) in the management of diabetes. *Can Med Assoc J*. 1959;80(10):773–778. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13652024>.
- Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23(6):579–593. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01918.x>.
- Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):83–90. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5494>. Smirnova O.M. The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):83–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5494>.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):111–124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>.
- Garber A.J., Handelsman Y., Grunberger G., Einhorn D., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–139. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S., McGill J.B., Berga S.L., Bush M. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice

- Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923–1049. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>.
16. Sanchez-Rangel E, Inzucchi S.E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586–1593. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>.
 17. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs.* 2015;75(10):1071–1094. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0416-8>.
 18. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S.; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
 19. Sivitz W.I., Phillips L.S., Wexler D.J., Fortmann S.P., Camp A.W., Tiktin M. et al. Optimization of Metformin in the GRADE Cohort: Effect on Glycemia and Body Weight. *Diabetes Care.* 2020;43(5):940–947. <https://doi.org/10.2337/dc19-1769>.
 20. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., Mills D.J., Rohlf J.L. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103(6):491–497. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00254-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00254-4).
 21. Mahabaleshwar R., DeSantis A. Metformin dosage patterns in type 2 diabetes patients in a real-world setting in the United States. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108531. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108531>.
 22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
 23. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
 24. Ali M.K., Bullard K.M., Saydah S., Imperatore G., Gregg E.W. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988–2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):392–403. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30027-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30027-5).
 25. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimäki M., Tabák A., Jørgensen M.E., Færch K. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care.* 2018;41(4):899–906. <https://doi.org/10.2337/dc17-2530>.
 26. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012;35(4):731–737. <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
 27. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2019;42(4):601–608. <https://doi.org/10.2337/dc18-1970>.
 28. Walker E.A., Gonzalez J.S., Tripputi M.T., Dagogo-Jack S., Matulik M.J., Montez M.G. et al. Group. Long-term metformin adherence in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001537. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001537>.
 29. Hughes A., Khan T., Kirley K., Moin T., Mainous A., Sachdev N. et al. Metformin Prescription Rates for Patients with Prediabetes. *J Am Board Fam Med.* 2022;35(4):821–826. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.04.210485>.
 30. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426–435. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>.
 31. Bonnet F., Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):473–481. <https://doi.org/10.1111/dom.12854>.
 32. Wee A.K.H., Sultana R. Determinants of vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus – A primary-care retrospective cohort study. *BMC Prim Care.* 2023;24(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12875-023-02057-x>.
 33. Rathis T.S., Ranganathan R.S., Solai Raja M., Srivastav P.S.S. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Metformin Therapy. *Cureus.* 2023;15(4):e37466. <https://doi.org/10.7759/cureus.37466>.
 34. Kim J., Ahn C.W., Fang S., Lee H.S., Park J.S. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(46):e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>.
 35. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Knowler W.C., Marcovina S.M., Orchard T.J. et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1754–1761. <https://doi.org/10.1210/nc.2015-3754>.
 36. Liu L., Simon B., Shi J., Mallhi A.K., Eisen H.J. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes.* 2016;7(18):449–461. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i18.449>.
 37. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes.* 2017;11(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.09.003>.
 38. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
 39. Hong J., Zhang Y., Lai S., Lv A., Su Q., Dong Y. et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304–1311. <https://doi.org/10.2337/dc12-0719>.
 40. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C., Wiley C., Wilson L.M., Marinopoulos S.S. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2070–2080. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2070>.
 41. Han Y., Xie H., Liu Y., Gao P., Yang X., Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):96. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>.
 42. Kim Y., Kim H.S., Lee J.W., Kim Y.S., You H.S., Bae Y.J. et al. Metformin use in elderly population with diabetes reduced the risk of dementia in a dose-dependent manner, based on the Korean NHIS-HEALS cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108496. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108496>.
 43. Zhang Q.Q., Li W.S., Liu Z., Zhang H.L., Ba Y.G., Zhang R.X. Metformin therapy and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19378. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019378>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, В.В. Фадеев

Написание текста – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, Е.Д. Пешева, А.А. Зорина

Обзор литературы – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, Е.Д. Пешева, А.А. Зорина

Перевод на английский язык – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина

Редактирование – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, В.В. Фадеев

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, Е.Д. Пешева, А.А. Зорина, В.В. Фадеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Valentin V. Fadeev

Text development – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Ekaterina D. Pesheva, Anastasia A. Zorina

Literature review – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Ekaterina D. Pesheva, Anastasia A. Zorina

Translation into English – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina

Editing – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Valentin V. Fadeev

Approval of the final version of the article – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Ekaterina D. Pesheva, Anastasia A. Zorina, Valentin V. Fadeev

Информация об авторах:

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; tanmorgun@mail.ru

Глинка Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 2731-2400; irina_glinkina@rambler.ru

Пешева Екатерина Дмитриевна, ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач-эндокринолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 1833-6574; ekaterinapesheva.endo@gmail.com

Зорина Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 5670-4957; azorina97@yandex.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 6825-8417; walfad@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana B. Morgunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tanmorgun@mail.ru

Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; irina_glinkina@rambler.ru

Ekaterina D. Pesheva, Assistant of the Department of Endocrinology, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ekaterinapesheva.endo@gmail.com

Anastasia A. Zorina, Clinical Resident, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; azorina97@yandex.ru

Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; walfad@mail.ru

Гликемический контроль и сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета

И.В. Друк[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8317-7765>, drukinna@yandex.ru

С.С. Сафронова, <https://orcid.org/0000-0001-5852-2782>, svetasafronova1997@gmail.com

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

За последние несколько десятилетий распространенность сахарного диабета (СД) в развитых и развивающихся странах резко возросла, что делает СД ключевым приоритетом здравоохранения во всем мире. Можно предположить, что увеличение продолжительности жизни пациентов с СД существенным образом влияет на показатель распространенности заболевания, поддерживая тенденцию к его увеличению. Пациенты с СД подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятных исходов в сравнении с общей популяцией. Патофизиологическая взаимосвязь между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями не вызывает сомнений. Контроль гликемии *per se* остается важнейшим условием успешного лечения СД, профилактики хронических осложнений заболевания и смерти. Контроль СД предполагает прежде всего достижение целевых показателей углеводного обмена. Использование гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), несмотря на известные ограничения чувствительности, стало стандартом оценки гликемического контроля у пациентов с СД. Раннее достижение целевого уровня Hb_{A1c} снижает риск диабетических осложнений, повышает вероятность длительного устойчивого контроля заболевания. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано, что более высокий Hb_{A1c} и его большая вариабельность являются управляемыми факторами риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Оптимальная сахароснижающая терапия СД с целью снижения сердечно-сосудистых рисков должна обеспечить достижение целевого уровня гликемического контроля в максимально короткие сроки (первые 3 мес. терапии), удержание целевого уровня гликемии с минимально возможной вариабельностью Hb_{A1c} в последующие годы, должна быть безопасной. Своевременная интенсификация терапии, в том числе с применением инсулина, позволяет предотвратить негативные последствия длительной гипергликемии. Глар-100 имеет высокую эффективность и безопасность в сравнении с другими препаратами инсулина при инициации и интенсификации терапии СД 2-го типа. РинГлар® и Лантус® являются эквивалентными препаратами.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, сердечно-сосудистые заболевания, сахароснижающая терапия, хроническая гипергликемия, биосимиляры инсулина

Для цитирования: Друк И.В., Сафронова С.С. Гликемический контроль и сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2023;17(13):130–140. <https://doi.org/10.21518/ms2023-222>.

Конфликт интересов: И.В. Друк является спикером для Servier, Novo Nordisk, «Берлин-Хеми/А. Менарини», Boehringer Ingelheim. Поиск и анализ материалов для написания данной статьи спонсировались и финансировались компанией «Герофарм», которая не играла никакой роли в анализе или интерпретации данных.

Glycemic control and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus

Inna V. Druk[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8317-7765>, drukinna@yandex.ru

Svetlana S. Safronova, <https://orcid.org/0000-0001-5852-2782>, svetasafronova1997@gmail.com

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Over the past few decades, the prevalence of diabetes in developed and developing countries has increased dramatically, making diabetes a key health priority worldwide. It can be assumed that an increase in the life expectancy of patients with diabetes significantly affects the prevalence of diabetes, maintaining the trend of its increase. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) are at higher risk for cardiovascular disease and its adverse outcomes compared to the general population. The pathophysiological relationship between hyperglycemia and cardiovascular disease is beyond doubt. Glycemic control *per se* remains essential for the successful management of diabetes, prevention of chronic complications of the disease and death. Diabetes control involves, first of all, the achievement of target indicators of carbohydrate metabolism. The use of glycosylated hemoglobin (Hb_{A1c}), despite known sensitivity limitations, has become the standard for assessing glycemic control in diabetic patients. Early achievement of the target Hb_{A1c} level reduces the risk of diabetic complications, increases the likelihood of long-term sustainable disease control. Numerous clinical studies have demonstrated that higher Hb_{A1c} and greater Hb_{A1c} variability are manageable risk factors for adverse cardiovascular events. Optimal hypoglycemic therapy for diabetes in order to reduce cardiovascular risks should ensure the achievement of the target level of glycemic control as soon as possible (the first 3 months of therapy), maintaining the target level of glycemia with the lowest possible $HbA1c$ variability in subsequent

years and therapy should be safe. Timely intensification of therapy, including the use of insulin, can prevent the negative consequences of prolonged hyperglycemia. Glar-100 has a high efficacy and safety in comparison with other insulin preparations at the initiation and intensification of DM2 therapy. RingGlar® and Lantus® are equivalent drugs.

Keywords: glycated hemoglobin, cardiovascular diseases, hypoglycemic therapy, chronic hyperglycemia, insulin biosimilars

For citation: Druk I.V., Safronova S.S. Glycemic control and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):130–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-222>.

Conflict of interest: Inna V. Druk is a speaker for Servier, Novo Nordisk, Berlin-Chemie/A. Menarini, Boehringer Ingelheim. The research and analysis for this article was sponsored and funded by Geropharm, which played no role in the analysis or interpretation of the data.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам во всем мире сахарным диабетом (СД) страдают 537 млн взрослых человек, что составляет 10,5% населения [1]. Только в 2017 г. более 1 млн смертей были связаны с этим заболеванием, что ставит его на 9-е место среди ведущих причин смертности [2].

За последние несколько десятилетий распространенность СД в развитых и развивающихся странах резко возросла, что делает это заболевание ключевым приоритетом здравоохранения во всем мире [3]. Рост глобальной распространенности СД традиционно интерпретируется как результат накопления в популяции факторов риска, что, безусловно, невозможно отрицать [2]. Однако на распространенность заболевания влияет и выживаемость людей с этим заболеванием, а она может увеличиваться по мере старения населения и улучшения медицинского обслуживания. Пациенты с СД по-прежнему подвергаются значительно более высокому риску осложнений по сравнению с людьми без него, но по крайней мере в странах с высоким уровнем дохода (Северной Америке, Европе и Восточной Азии) обнаруживаются положительные тенденции к увеличению продолжительности жизни пациентов с СД. Кроме того, такие показатели, как частота ампутаций нижних конечностей, острые осложнения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сердечно-сосудистая и общая смертность среди пациентов с диабетом, по некоторым данным снижаются. Можно предположить, что увеличение продолжительности жизни пациентов с СД существенным образом влияет на показатель распространенности заболевания, поддерживая тенденцию к его увеличению [4].

В этом контексте заболеваемость СД, а не распространенность заболевания, является лучшим показателем, отражающим уровень популяционного риска развития СД. Недавно опубликованный систематический обзор исследований, оценивавших новые случаи СД у взрослых с 1980 по 2017 г. в 20 странах мира, продемонстрировал, что заболеваемость СД увеличивалась в большинстве групп населения с 1960-х до начала 2000-х гг., после чего появились достоверные тенденции к стабилизации показателя в 30% изученных популяций и даже снижения заболеваемости в 36% зарегистрированных групп населения. Авторы предполагают, что профилактические стратегии, возможно, способствовали снижению заболеваемости СД в последние годы в 66% стран, изученных в этом анализе. В то же время

в странах с низким и средним уровнем дохода абсолютный рост распространенности СД оказался наибольшим, и в итоге в 1/3 изученных популяций (33%) наблюдалась ожидаемая тенденция к увеличению заболеваемости [5].

Обнаруживаемые тенденции к уменьшению количества лет без СД – так называемое омоложение СД и увеличению длительности жизни с СД, вероятно, повлияют и на структуру последствий заболеваний. Может увеличиться доля осложнений, ассоциированных заболеваний и состояний, которые характерны для более старшего возраста, таких как заболевания почек, инфекции, рак, когнитивные расстройства и некоторые другие [6–8].

В свете сказанного эксперты предполагают два варианта развития событий. Если указанные тенденции сохранятся, а подходы к первичной и вторичной профилактике останутся на текущем уровне, можно предположить, что связанные с заболеванием осложнения и расходы на здравоохранение возрастут. Пациенты с СД по-прежнему подвержены более высокому риску ССЗ и их неблагоприятных исходов в сравнении с общей популяцией. Уже сейчас стоимость лечения СД по меньшей мере в 3,2 раза превышает средние расходы на здравоохранение на душу населения, увеличиваясь в 9,4 раза при наличии осложнений [9]. В настоящее время не менее 12% общемировых затрат на здравоохранение (966 млрд долл., повышение на 316% за последние 15 лет) идут на лечение пациентов с СД, его осложнений и сопутствующих ССЗ [1]. Исследование, проведенное И.И. Дедовым и др., продемонстрировало, что в Российской Федерации прямые медицинские затраты на лечение больных СД, его осложнений и сопутствующих заболеваний составили 105 337 руб. на 1 пациента в год; прямые немедицинские затраты – 24 518 руб., непрямые потери – 149 754 руб. Общая средняя стоимость лечения 1 пациента с СД 2-го типа (СД2) в Российской Федерации в 2014 г. достигла 279 609 руб., а стоимость 1 года качественной жизни – 209 417 руб. При этом доля затрат на лекарственную терапию составляла всего 10% от прямых затрат на лечение, тогда как доля затрат на лечение осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний – 67%. Наибольшими косвенными финансовыми потерями государства в общей структуре затрат на оказание медицинской помощи пациентам с СД2 был недополученный в связи с инвалидностью валовой внутренний продукт [10].

Другим вариантом может быть более раннее выявление и более эффективные методы лечения, которые

позволят предотвратить хронические осложнения и таким образом улучшить качество жизни пациентов. Течение заболевания может быть менее тяжелым. Имеющиеся позитивные сдвиги в снижении макрососудистых осложнений СД как основной причины сокращения жизни пациентов большинство экспертов объясняют более широким применением гиполипидемических средств и антагонистов ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы [11, 12]. Действительно, данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что риск ССЗ у людей с СД снижается, начиная с 1990-х гг. (табл. 1) [4].

● **Таблица 1.** Динамика риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [4]

● **Table 1.** Changes in risk of adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [4]

Страна	Годы	Показатель	Изменение, %
Канада	1992–1999	Инфаркт миокарда (пребывания в больнице 3 дня и более)	–16
		Мозговой инсульт	–24
США	1998–2014	Острый коронарный синдром	–51
		Нарушения ритма сердца	–9
		Сердечная недостаточность	–44
		Геморрагический/ишемический мозговой инсульт	–21/–38
Корея	2006–2013	Инфаркт миокарда	–37
		Ишемический/геморрагический мозговой инсульт	–37/–30
		Чрескожные вмешательства	–4
		Аортокоронарное шунтирование	–32
Испания	2004–2010	Инфаркт миокарда	–13
	2003–2012	Аневризма брюшной аорты	+56
	2003–2012	Ишемический мозговой инсульт (первичный диагноз)	–20
Швеция	1996–2003	Инфаркт миокарда / мозговой инсульт (женщины)	–37/–56
		Инфаркт миокарда / мозговой инсульт (мужчины)	–32/–56
Великобритания	2004–2009	Стенокардия	–25
		Инфаркт миокарда (основной или первичный диагноз)	–24
		Мозговой инсульт (основной или первичный диагноз)	–3
		Чрескожные вмешательства	+16
		Аортокоронарное шунтирование	–20
США	1992–2012	Хроническая сердечная недостаточность и (или) инфаркт миокарда	–23
		Мозговой инсульт	–52

В качестве позитивного примера следует рассматривать не только зарубежные данные, но и отечественный опыт. Так, реализация федеральной целевой программы «Сахарный диабет» в 2007–2012 гг. в Российской Федерации привела к увеличению продолжительности жизни больных СД2, снизила среди них смертность на 28,4%, частоту диабетических микрососудистых осложнений, высоких и низких ампутаций [13]. Вполне вероятно, при сохранении таких тенденций в отдаленной перспективе затраты на здравоохранение могут действительно снизиться.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, ДОЛГОСРОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Различные патофизиологические механизмы лежат в основе взаимосвязи между СД и ССЗ: инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия. Многочисленные эпидемиологические данные подтверждают патофизиологическую роль гипергликемии, поскольку она оказывает прямое влияние на функцию эндотелия, а также индукцию и прогрессирование атеросклероза. Все эти механизмы ответственны за повреждение сердца и сосудов и представляют собой общие пути развития как макро-, так и микрососудистых осложнений. Важно как можно раньше достичь адекватного управления СД как фактора риска ССЗ, поскольку ранние стадии сердечно-сосудистых осложнений могут присутствовать до выявления заболевания (поздняя диагностика диабета) или формироваться еще на стадии преддиабета.

Контроль заболевания прежде всего предполагает достижение целевых показателей углеводного обмена. Использование гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) стало стандартом оценки гликемического контроля у пациентов с диабетом с тех пор, как Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендовала его использование в 1988 г. Несмотря на известные ограничения чувствительности (табл. 2), определение Hb_{A1c} для характеристики контроля в группах больных СД удобно и продолжает использоваться как в повседневной терапевтической практике, так и в клинических исследованиях.

Два знаковых исследования, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study), однозначно продемонстрировали преимущество гликемического контроля для отсрочки и снижения частоты осложнений со стороны органов-мишеней. Как известно из результатов исследования UKPDS, положительная динамика гликемического контроля *per se* со снижением Hb_{A1c} на 1% у больных СД2 снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда (ИМ) – на 14%, микрососудистых осложнений – на 37% и заболеваний периферических сосудов – на 43% [14]. Исследование UKPDS показало, что достижение уровня Hb_{A1c} 7,0% при интенсивной терапии с использованием инсулина или сульфонилмочевины (по сравнению с Hb_{A1c} 7,9% в обычной группе) привело к снижению риска микро-, но не макрососудистых исходов на 25% [15].

● **Таблица 2.** Причины ложно низкого или ложно высокого уровня Hb_{A1c}

● **Table 2.** Causes of falsely elevated or lowered Hb_{A1c} levels

Механизм	Ложно низкий уровень Hb_{A1c}	Ложно высокий уровень Hb_{A1c}
Изменение продолжительности жизни или оборота эритроцитов	- Острая и хроническая кровопотеря. - Почечная недостаточность. - Гемолитическая анемия. - Сфероцитоз. - Гиперспленизм. - Беременность. - Введение железа/эритропоэтинстимулирующего агента. - Переливание крови. - Диабет, связанный с муковисцидозом	- Дефицит железа. - Дефицит витамина B_{12}. - Дефицит фолиевой кислоты. - Аспления
Изменение гликирования	Витамин Е в дозах 600–1200 мг в день	Переливание крови
Измененный гемоглобин	Варианты гемоглобина. Гемоглобинопатии	
Артефакты, связанные с анализом	–	- Гипертриглицеридемия. - Гипербилирубинемия. - Уремия. - Ацетилированный гемоглобин, индуцированный аспирином. - Карбоксигемоглобин, связанный с курением

Исследование DCCT выявило, что интенсивная терапия инсулином, приводящая к уровню Hb_{A1c} 7,0% (по сравнению с Hb_{A1c} 9,2% в группе стандартного лечения), снижает риск ретино-, нефро- и нейропатии на 35–70%. На анализе результатов этих двух исследований было сформулировано понятие «метаболическая память» – сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля (хорошего или неудовлетворительного) на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений СД вследствие реализации множества по-прежнему не до конца изученных молекулярных механизмов [16–18]. Полагают, что именно феномен метаболической памяти объясняет, почему у пациентов с длительным СД развиваются и прогрессируют осложнения, несмотря на отличный контроль на более поздних стадиях болезни. О важности метаболической памяти в последние годы стали говорить чаще. По некоторым данным, у немалой доли более молодых пациентов уровень гликемии оказывается высоким, даже значительно более высоким, чем у пожилых людей. Неэффективность терапии оказывается более частым феноменом среди людей в возрасте 18–64 лет. Таким образом, в этой обширной категории пациентов трудоспособного возраста создается ситуация упущенных возможностей: не реализуются профилактические эффекты более раннего и более интенсивного лечения, а для системы здравоохранения в целом утрачиваются долгосрочные преимущества управления СД и профилактики его хронических осложнений [19].

Установлено, что раннее интенсивное лечение СД, направленное на достижение жестких целевых показателей гликемии, существенно превосходит эффекты позднего достижения компенсации углеводного обмена после длительного периода неудовлетворительных показателей гликемии в отношении профилактики развития осложнений. В ретроспективном когортном исследовании ($N = 105\,477$ пациентов с впервые выявленным СД2, средний Hb_{A1c} 8,1%) продемонстрировано, что задержка интенсификации терапии при впервые выявленном СД2 в течение года значительно увеличивает ИМ (относительный риск (ОР) 67%; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–2,01), сердечной недостаточности (ОР 51%; 95% ДИ 1,25–1,83), мозгового инсульта (МИ) (ОР 51%; 95% ДИ 1,25–1,83) и комбинированной конечной точки (ОР 62%; 95% ДИ 1,46–1,80) [20]. Более того, опубликованные недавно результаты обсервационного проспективного 6,5-летнего наблюдения, показали, что пациенты, достигшие целевого уровня Hb_{A1c} в течение первых 3 мес. лечения, с большей вероятностью сохраняют устойчивый гликемический контроль в течение как минимум двух последующих лет по сравнению с теми, кто не достиг раннего контроля. Основываясь на этих результатах, авторы выдвинули гипотезу, что раннее достижение целевого уровня Hb_{A1c} на момент начала заболевания приведет не только к благоприятным с точки зрения осложнений СД исходам, но и к долгосрочному стойкому контролю гликемии. При этом под долгосрочным устойчивым гликемическим контролем подразумевается поддержание оптимального гликемического контроля (Hb_{A1c} менее 7,0%) от 6 мес. после постановки диагноза до 6 лет без добавления других сахароснижающих средств. В этом исследовании было продемонстрировано, что вариабельность Hb_{A1c} от посещения к посещению была ниже именно среди пациентов с ранним достижением контроля СД [21]. Достигнутый в первые месяцы СД уровень гликемического контроля оказался связанным с вероятностью достижения целевого уровня гликемии при долгосрочном наблюдении. В свою очередь, спустя годы после дебюта диабета плохой или ухудшающийся с течением времени контроль СД значимо связан с развитием хронических осложнений [22].

В этом же контексте интересны результаты *post hoc* анализа исследования ACCELERATE (Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition With Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes) [23], проведенного, в отличие от UKPDS, уже в эпоху статинов и современных подходов к ведению пациентов повышенного сердечно-сосудистого риска. Исследование ACCELERATE было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым, в котором изучалось применение эвацетрапиба у пациентов с высоким риском ССЗ. Среди 12 092 пациентов, включенных в исследование, у 8236 был СД, из которых у 8145 был проанализирован исходный уровень Hb_{A1c} . В субанализе исследования изучалась связь между исходным показателем Hb_{A1c} и риском сердечно-сосудистых событий на протяжении 30 мес. В качестве первичной конечной точки была выбрана частота основных неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, нефатальный МИ, реваскуляризацию миокарда или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. В итоге было продемонстрировано, что повышение исходного уровня Hb_{A1c} было тесно связано с возникновением первичной конечной точки (оценка Каплана – Майера 12,6–18,2; $p < 0,001$). Повышение исходного уровня Hb_{A1c} также было связано с тройной конечной точкой (смерть, нефатальный ИМ и нефатальный МИ, оценка Каплана – Майера 7,8–11,3; $p = 0,003$), а также с отдельными конечными точками – нефатальным ИМ (оценка Каплана – Майера 3,1–7,0; $p < 0,001$), госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии (оценка Каплана – Майера 1,8–5,0; $p = 0,003$) и реваскуляризацией (оценка Каплана – Майера 7,3–11,1; $p = 0,001$), но не с МИ (оценка Каплана – Майера 1,4–2,4; $p = 0,45$). Выводы, к которым пришли авторы анализа: гликемический контроль, измеряемый по Hb_{A1c} , остается прочно и независимо связанным с сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с СД высокого риска, несмотря на использование статинов и близкий к оптимальному уровень холестерина липопротеинов низкой плотности исходно; Hb_{A1c} – независимый предиктор первичной конечной точки (ОР 1,06; 95% ДИ 1,02–1,11; $p = 0,003$) [23].

Маркером важного контроля заболевания при динамическом наблюдении выступает вариабельность гликемии (ВГ), которая в последнее время вызывает все больший интерес как сильный прогностический фактор осложнений СД и смертности. Существует две основные группы показателей, характеризующих вариабельность гликемического контроля: долгосрочная ВГ основана на последовательных определениях в течение более длительного периода времени Hb_{A1c} , уровня глюкозы в плазме крови натощак и постприандально; краткосрочная ВГ – внутри- и межсуточные колебания гликемии [24]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что гликемическая изменчивость, оцененная по уровню глюкозы крови натощак, является потенциальным предиктором избыточного риска ССЗ и смерти, связанных с гипергликемией [25–27]. Долгосрочная вариабельность Hb_{A1c} также связана с риском осложнений СД (табл. 3) [24, 28–34].

Тем не менее нет однозначного мнения, влияет ли вариабельность гликемии на будущий макрососудистый риск после учета раннего периода контроля гликемии (эффект метаболической памяти). Недавно опубликованный ретроспективный когортный анализ более 25 тыс. пациентов с впервые выявленным СД ответил на вопрос о соотношении клинического значения раннего контроля Hb_{A1c} и уровня последующей вариабельности Hb_{A1c} . За клинически значимые абсолютные изменения уровня Hb_{A1c} принимался уровень изменений не менее 0,5%. Было подтверждено, что улучшение гликемического контроля в течение первого года после постановки диагноза СД2 связано со снижением риска последующих MACE (Major Adverse Cardiac Events), тогда как отсутствие контроля Hb_{A1c} в течение длительного периода (4–5 лет) связано либо с отсутствием сердечно-сосудистых преимуществ, либо с худшим прогнозом. При этом наибольшая вариабельность гликемии после первого

года терапии повышала риск развития MACE, что в итоге формировало индивидуальный профиль риска у конкретного пациента. В частности, было показано, что если Hb_{A1c} в течение первого года терапии снижался от уровня 9,5% и больше до менее 7,5%, риск MACE уменьшался на 25% (95% ДИ 0,60–0,94; $p = 0,014$); если показатель вариабельности гликемии после первого года терапии составлял 81–100%, то риск MACE увеличивался на 51% (95% ДИ 1,11–2,06; $p = 0,0096$) [35].

Таким образом, с точки зрения влияния на развитие поражения органов-мишеней важно не только максимально раннее достижение целевого уровня Hb_{A1c} , но и длительное сохранение минимальной вариабельности гликемии, в том числе долгосрочной, определяемой Hb_{A1c} , которая является независимым фактором риска хронических диабетических осложнений. Более того, по результатам вторичного анализа проспективного когортного исследования Look AHEAD вариабельность Hb_{A1c} была оценена как наилучший маркер долгосрочной вариабельности гликемии по сравнению с вариабельностью тощакого уровня глюкозы крови, так как именно вариабельность Hb_{A1c} отражает эффект метаболической памяти и более тесно связана со смертностью от всех причин у пациентов с СД [36]. Действительно, уровни Hb_{A1c} по-прежнему в значительной степени предсказывают будущие сердечно-сосудистые события у пациентов с СД, несмотря на оптимальные показатели липидов, артериального давления и профилактические стратегии, а также недавно обнаруженные эффекты некоторых сахароснижающих препаратов, умеренно или скромно влияющих на Hb_{A1c} , но существенно плеiotропно

● **Таблица 3.** Клиническое значение долгосрочной вариабельности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа [24, 28–34]

● **Table 3.** Clinical significance of long-term variability in glycemic control in type 2 diabetes mellitus [24, 28–34]

Показатель	Основной эффект
Hb_{A1c} , SD	Значительно ассоциируется с прогрессированием диабетической нейропатии, повышенным риском альбуминурии независимо от уровня Hb_{A1c} . Обуславливает самый высокий риск развития альбуминурии, способствуя развитию хронической болезни почек. Связан с повышенным риском смерти от всех причин независимо от основных факторов риска ССЗ и риском макрососудистых событий
Hb_{A1c} , CV	Фактор риска ухудшения функции почек и микроальбуминурии независимо от уровня Hb_{A1c} . Даже при целевом уровне Hb_{A1c} (менее 7%) при высоком CV- Hb_{A1c} наблюдается снижение рСКФ. Связан с риском основных микрососудистых осложнений
Hb_{A1c} , CV и среднее значение Hb_{A1c}	Значимо связаны с риском развития диабетической полинейропатии
Индивидуальное среднее, SD и CV Hb_{A1c}	Сильно ассоциируются со степенью тяжести сердечно-сосудистой автономной нейропатии, тяжестью периферической нейропатии

Примечание. SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

влияющих на конечные точки (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа обеспечивают снижение Hb_{A1c} на 0,8–1,8 и 0,8–0,9% соответственно) [37]. Контроль гликемии *per se* остается важнейшим условием успешного лечения СД.

ПРОБЛЕМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Осведомленность об уровнях Hb_{A1c} позволяет клиницистам распознавать дополнительный риск, осуществлять выбор оптимального подхода к лекарственной терапии. Тем не менее многим пациентам не удается достичь целей лечения, несмотря на рекомендации и возможности индивидуального выбора медикаментозной терапии. Одной из важнейших причин этой ситуации является клиническая инертность. Рассматривая проблемы клинической инертности, многочисленные исследования показали, что своевременно неосуществленная коррекция лечения приводит к плохому гликемическому контролю и худшему прогнозу в отношении формирования и прогрессирования осложнений [22, 38, 39].

Метаанализ 26 проспективных когортных исследований с периодом наблюдения от 2,2 до 16 лет, проведенный с целью оценки связи уровня Hb_{A1c} с риском смерти от всех причин и риском других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов среди пациентов с СД2 пытался разрешить противоречивые заключения о связи неудовлетворительного контроля СД с развитием макрососудистых осложнений. В результате было обнаружено, что каждое увеличение Hb_{A1c} на 1% было связано с увеличением риска смерти от всех причин на 15%, повышением смерти от ССЗ – на 25%, риска ССЗ – на 17%, ИБС – на 15%, ИБС со смертельным исходом – на 17%, сердечной недостаточности – на 11%, МИ – на 11%, атеросклероза периферических артерий – на 29% [40]. В частности, данный метаанализ показал линейную зависимость между уровнем Hb_{A1c} и смертностью пациентов с СД, в отличие от целого ряда отдельных проспективных исследований, сообщавших о J- или U-образной зависимости. Наконец, относительно недавно (в 2014 г.) L.W. Arnold et al. был проведен метаанализ наблюдательных исследований, спланированный с учетом неоднозначности имеющихся данных о влиянии Hb_{A1c} на прогноз при СД2 и критики методических подходов ранее опубликованных работ, в том числе и упомянутого исследования Y. Zhang et al. [40]. Указанный метаанализ включил 7 наблюдательных исследований, более 140 тыс. пациентов. Была подтверждена упомянутая ранее J-образная взаимосвязь между значениями Hb_{A1c} и смертностью от всех причин: продемонстрирован повышенный риск смерти от всех причин в группах как с низким, так и с высоким уровнем Hb_{A1c} . На основании анализа авторы указали на необходимость дальнейших исследований, предположив, что своеобразная зона безопасности в терапии СД2 лежит в диапазоне 6–7,5%: наиболее высокие показатели смертности

от всех причин были обнаружены при значениях Hb_{A1c} ниже 6% и выше 7,5% [41].

Непосредственная задача выявления оптимального уровня Hb_{A1c} для предотвращения сердечно-сосудистых событий и (или) смертности была поставлена в последующем систематическом обзоре и метаанализе наблюдательных исследований, опубликованном в 2017 г. Метаанализ установил оптимальный уровень Hb_{A1c} , связанный с наименьшей смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью, в диапазоне от 6,0 до 8,0% в популяции пациентов с СД. В этом исследовании было подтверждено значение Hb_{A1c} как фактора риска смертности и сердечно-сосудистых исходов, а также важность учета не только гипергликемических диапазонов гликемии, но и гипогликемии [42].

Действительно, результаты когортных клинических и эпидемиологических исследований, *post hoc* анализы демонстрируют, что гипогликемия связана с повышенным в 1,5–6 раз риском сердечно-сосудистых событий и смертности (табл. 4) [43].

Гипогликемия – серьезный побочный эффект терапии, в наибольшей степени ассоциированный с применением секретогинов и препаратов инсулина. Следует отметить, что обсуждаемые ранее проблемы обеспечения эффективной и безопасной терапии СД2 стали обсуждаться особенно часто в связи с появлением новых препаратов – биоаналогов (биосимиляров) инсулина. Недавно был опубликован первый систематический обзор 23 исследований восприятия практикующими врачами разных специальностей биоаналогов оригинальных препаратов. Среди различных специальностей увереннее всех использовали биоаналоги гастроэнтерологи (95%), ревматологи (92%), несколько менее активно дерматологи (79%) и диabetологи (75%). При этом отношение врачей к практическому применению биоаналогов существенно разнилось: 54–94% были уверены в назначении биоаналогов, 65–67% испытывали опасения по поводу этих лекарств. Врачи предпочитали оригинальные препараты и назначали биоаналоги в основном пациентам, не знакомым с оригинальным лекарством: переход с оригинального препарата на биоаналог как приемлемый вариант терапии рассматривали менее 51% врачей. Кроме того, исследование показало, что знания врачей о биоаналогах во многих случаях были недостаточными, что могло способствовать редкому назначению препаратов. Так, самооценка знаний оказалась в большом числе случаев (18–66%) завышенной. При этом врачи полагали, что более низкая цена биоаналога по сравнению с оригинальным биологическим препаратом является основным преимуществом, которое никак не связано с их сомнениями в безопасности и эффективности биосимиляра [44].

Между тем по определению биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат – это биологический препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Биосимиляры инсулинов – частный пример биоаналоговых препаратов.

- **Таблица 4.** Исследования, проанализировавшие взаимосвязь гипогликемии и сердечно-сосудистых исходов [43]
 ● **Table 4.** Studies that have examined the relationship between hypoglycemia and cardiovascular outcomes [43]

Исследование, год	Гипогликемия	Количество участников, n / медиана длительности наблюдения, лет	Полученные данные
Клинические исследования			
DEVOTE 3, 2018	Тяжелая	7637/2,0	ССЗ: ОР 1,38 (0,96–1,96); смерть от всех причин: ОР 2,51 (1,79–3,50)
EXAMINE, 2017	Тяжелая	5380/1,5	ССЗ: ОР 2,42 (1,27–4,60); ССЗ после тяжелой гипогликемии: ОР 1,60 (0,80–3,20)
ORIGIN, 2013	Тяжелая	12 537/6,2	ССЗ: ОР 1,58 (1,24–2,02); ССС: ОР 1,71 (1,27–2,30); смерть от всех причин: ОР 1,74 (1,39–2,19); смерть от аритмий: ОР 1,77 (1,17–2,67)
ORIGIN, 2013	Легкая	12 537/6,2	Нет ассоциации
VADT, 2011	Тяжелая	1791/5,6	ССЗ: ОР 1,88 (1,03–3,43)
ADVANCE, 2010	Тяжелая	11 140/5,0	ССЗ: ОР 3,53 (2,41–5,17); ССС: ОР 3,79 (2,36–6,08); смерть от всех причин: ОР 3,27 (2,29–4,65)
ACCORD, 2010	Тяжелая	10 194/3,5	Смерть от всех причин: группа интенсивного контроля: ОР 1,41 (1,03–1,93), группа стандартного контроля: 2,30 (1,46–3,65)
Эпидемиологические исследования			
ARIC, 2018	Тяжелая	1209/15,3	ИБС: ОР 2,02 (1,27–3,20); ССС: ОР 1,64 (1,15–2,34); смерть от всех причин: ОР 1,73 (1,38–2,17)
Japanese database, 2016	Тяжелая	58 223/2,3	ССЗ: ОР 3,39 (1,25–9,18)
Vincent Type 2 Diabetes Registry, 2016	Тяжелая	906/10,4	Смерть от всех причин: ОР 2,64 (1,39–5,02); ССС: ОР 6,34 (2,02–19,87)
Joint Asia Diabetes Registry, 2016	Легкая	18 589/3,9	ССЗ: ОР 1,16 (0,94–1,43); смерть от всех причин: ОР 1,03 (0,78–1,36)
CREDIT study, 2016	Тяжелая	2999/4*	ССС: ОР 1,10 (0,34–3,57); смерть от всех причин: ОР 1,22 (0,59–2,53)
UK GP database, 2015	Тяжелая	10 422/4,8	ССЗ вторично: ОР 1,70 (1,09–2,64); ССЗ: ОР 1,50 (1,19–1,88)
Edinburgh Type 2 Diabetes Study, 2014	Тяжелая	1066/4,0	ССЗ: ОР 1,60 (1,13–2,26)
German primary Database, 2013	Тяжелая	25 712/2,0	ССЗ: ОР 2,11 (1,06–4,20)
Taiwan database, 2013	Тяжелая	2500/10,0*	ССЗ: ОР 2,26 (1,93–2,65); ИБС: ОР 1,63 (1,28–2,08); Инсульт: ОР 1,64 (1,29–2,47)
Taiwan database, 2013	Легкая	2500/10,0*	ССЗ: ОР 2,21 (1,98–2,47)
US Veterans Network, 2012	Тяжелая	1522/3,9	ССЗ: ОР 2,00 (1,63–2,44)
Medicare database, 2011	Тяжелая	860 845/1,0	ССЗ: ОР 1,79 (1,69–1,89)

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОР – относительный риск (в скобках указан 95%-й доверительный интервал); СССР – сердечно-сосудистая смерть; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

* Тип описательной статистики не указан.

Доказательство биосимилярности инсулинов – это длительный наукоемкий процесс, обеспечивающий сопоставимость и отсутствие клинически значимых различий между исследуемым и референтным препаратом. Биосимиляр инсулина признается биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований [45]. Первым примером успешного применения био-

симиляров в диабетологии стал биоаналоговый инсулин гларгин.

Прежде всего следует сказать, что инсулин гларгин 100 Ед/мл (Глар-100) был первым базальным аналоговым инсулином, одобренным в 2000 г. С момента своего утверждения Глар-100 стал одним из наиболее широко используемых и наиболее изученных вариантов базального режима инсулинотерапии во всем мире, эталонным

инсулином, с которым сегодня сравниваются все новые базальные инсулины. Закономерно, что Глар-100 стал первым оригинальным препаратом инсулина, у которого появились биосимиляры. Несмотря на появления базальных инсулинов второго поколения (инсулин деглукдек, Глар-300), демонстрирующих отличительные фармакологические свойства, благодаря накопленной убедительной доказательной базе клинических исследований и двадцатилетней реальной клинической практике Глар-100 занимает существенное место в терапии СД2. Один из последних систематических обзоров, посвященных оценке эффективности и безопасности Глар-100, опубликованный в 2022 г., проанализировал позицию препарата в современной терапии СД2. Обзор включал изучение результатов 63 интервенционных и 16 неинтервенционных сравнительных исследований, опубликованных до 30 сентября 2020 г. и найденных в PubMed (MEDLINE), EMBASE и Кокрейновском реестре контролируемых исследований [46]. В большинстве анализируемых исследований (57 из 79) Глар-100 впервые назначался пациентам, не получавшим инсулин или Глар-100, в 22 исследованиях Глар-100 использовался для интенсификации терапии. Основные выводы, сделанные авторами этого всеобъемлющего систематического обзора, следующие.

1. Начало применения Глар-100 у пациентов с СД2, не получавших инсулин, привело к лучшим результатам в отношении снижения глюкозы крови в сравнении с препаратами предварительно смешанных инсулинов, показало сопоставимые результаты с НПХ-инсулином (нейтральный протамин Хагедорна), базальными инсулинами второго поколения, комбинированными препаратами (инсулин деглукдек/аспарт), а также другими базальными инсулинами первого поколения.
2. Большинство исследований показали, что введение Глар-100 при СД2 связано с более низким риском общих гипогликемических событий по сравнению с другими молекулами инсулина, за исключением базальных инсулинов второго поколения.
3. Большинство исследований по интенсификации Глар-100 показали сопоставимый общий риск гипогликемии со всеми другими режимами приема инсулина, но значительно более низкий риск ночной гипогликемии по сравнению с НПХ-инсулином и предварительно смешанными инсулинами и больший риск по сравнению с базальными инсулинами второго поколения.

Авторы обзора справедливо отмечают, что из 13 анализируемых исследований, в которых имелись сведения о гипогликемии, только в трех сообщалось о существенной разнице между Глар-100 и базальными инсулинами второго поколения. Так, у пациентов, получавших Глар-300, наблюдалась более низкая общая частота гипогликемии по сравнению с Глар-100 (6,4 против 8,5 события в год, $p = 0,042$). Однако в перекрестном исследовании инсулин деглукдек с последующим приемом препарата Глар-100 в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами приводил к меньшим гипогликемическим явлениям, в том числе ночным гипогликемиям, чем у пациентов, получавших Глар-100 с последующим приемом инсулина

деглукдек. Существенной разницы между двумя группами в частоте ночных гипогликемий в остальных исследованиях не наблюдалось. В одном исследовании в группе препарата Глар-100 сообщалось о значительно более низкой частоте тяжелой гипогликемии по сравнению с группой инсулина деглукдек ($p = 0,017$).

Интенсификация инсулинотерапии схемами на основе Глар-100 в большинстве исследований показала значительно лучшие результаты снижения уровня глюкозы по сравнению с инсулином детемир, сопоставимые результаты с НПХ-инсулином, базальными инсулинами второго поколения, комбинированными препаратами (инсулин деглукдек/аспарт) и предварительно смешанными инсулинами.

Авторы систематического обзора подчеркнули эффективность и безопасность Глар-100 по сравнению с другими препаратами инсулина при инициации и интенсификации терапии СД2 [46].

В Российской Федерации зарегистрирован биосимиляр инсулина Глар-100 – препарат РинГлар®. В 2020 г. было проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) тестируемого препарата РинГлар®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «Герофарм», Россия) и препарата сравнения Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия). Было продемонстрировано, что препараты РинГлар® и Лантус® имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмп у пациентов с СД1, а также идентичный профиль безопасности. Доверительные интервалы для отношений геометрических средних значений ФК-параметра AUCins.0-τ составил 81,02–120,62%, ФД-параметра AUCGIR0-τ – 85,43–115,64%, что попадает в заданные нормативными документами границы 80–125% для установления сопоставимости между препаратами. Все это позволило сделать вывод о том, что РинГлар® и Лантус® являются эквивалентными [47]. В 2020 г. было завершено сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов РинГлар® и Лантус®, продемонстрировавшее сходную безопасность и эффективность [48]. При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции в особых группах пациентов переносятся на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Таким образом, полученные результаты позволяют экстраполировать установленную эффективность и безопасность Глар-100 (Лантус®) на РинГлар®, что и определяет его устойчивую позицию в различных вариантах инсулинотерапии СД2.

Принимая во внимание результаты зарубежного исследования по восприятию врачами биосимилярных препаратов, которое мы обсуждали ранее, и отсутствие исследований подобного типа среди российских врачей, вероятно, следует согласиться, что своеобразная образовательная работа важна и для пациентов, и для врачей, и для организаторов здравоохранения. Ожидаемый выход рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина, выполненных

ведущими отечественными экспертами под руководством академика РАН И.И. Дедова, в этом контексте будет своевременным и крайне важным событием. В проекте рекомендаций обсуждаются не только основополагающие положения, касающиеся биосимиляров инсулина (основные понятия, законодательные акты, доказательная база биосимилярности инсулинов, непосредственные рекомендации по клиническому их применению) [44], но и активно существующие проблемные вопросы (табл. 5).

В частности, указывается на оправданную необходимость в отношении биосимиляров, производимых в странах с низкими регуляторными требованиями [44]. Безусловно, следует согласиться с мнением, что, с одной стороны, биосимиляры демонстрируют снижение затрат на здравоохранение, тем самым повышая доступность лечения для пациентов, с другой стороны, создавая конкуренцию оригинальным препаратам, развитие рынка биосимиляров может косвенно стимулировать разработку фармацевтическими компаниями инновационных препаратов [49]. Все это – признаки совершенно естественного устойчивого процесса развития рынка биологических препаратов, применяемых в диабетологии, имеющего одновременно и очевидные клинические преимущества для конкретных пациентов, и перспективы позитивного влияния на экономику здравоохранения [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тенденции заболеваемости и распространенность СД2 в мире неоднородны, существенным образом различаются между странами с низким уровнем экономического развития, с одной стороны, и высоким и средним уровнем доходов – с другой. Среди последних регистрируется стабилизация или снижение заболеваемости СД2, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, что может быть примером эффективности профилактических технологий. Установлено, что более высокие Hb_{A1c} и вариабельность Hb_{A1c} являются управляемыми факторами риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Это определяет не утратившие своего значения опосредованные профилактические эффекты сахароснижающих препаратов в отношении развития хронических диабетических осложнений, не зависящие от их возможных плейотропных кардио- и нефропротективных свойств. Соответственно, контроль гликемии *per se* остается важнейшим условием успешного лечения СД и профилактики хронических осложнений и смерти. В целом ряде современных исследований подтверждено, что раннее достижение целевого уровня Hb_{A1c} снижает риск диабетических осложнений, повышает вероятность длительного устойчивого контроля заболевания. При этом повышенная долгосрочная вариабельность Hb_{A1c} рассматривается как маркер повышенного риска микро- и макрососудистых осложнений СД2, смерти от всех причин. Кроме того, ятрогенная гипогликемия является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД. Обобщая все вышесказанное, следует констатировать, что оптимальная сахароснижающая

● **Таблица 5.** Биосимиляры инсулина, зарегистрированные в России, и основные требования к их безопасному применению в клинической практике [44]

● **Table 5.** Insulin biosimilars authorized in Russia and key requirements for their safe use in clinical practice [44]

Зарегистрированные в России биосимиляры препаратов инсулина	Основные требования безопасного перевода на биосимиляр инсулина
Рекомбинантные человеческие инсулины: - инсулин изофан человеческого генно-инженерный (Ринсулин НПХ, ООО «Герофарм»); - инсулин человеческого генно-инженерный растворимый (Ринсулин Р, ООО «Герофарм»); - инсулин двухфазный человеческого генно-инженерный (Ринсулин Микс 30/70, ООО «Герофарм»)	В случае разных МНН: - перевод с одного препарата инсулина на другой должен осуществляться строго по медицинским показаниям только при участии врача, требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина; - перевод может быть осуществлен с одного препарата инсулина на другой как в рамках одной группы по АТХ-классификации, так и со сменой АТХ-группы
Аналоги инсулинов: - инсулин Лизпро (РинЛиз, ООО «Герофарм»); - инсулин Лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25, ООО «Герофарм»); - инсулин Аспарт (РинФаст, ООО «Герофарм»); - инсулин Гларгин 100 ЕД/мл (РинГлар, ООО «Герофарм», Базаглар, «Эли Лилли»)	В случае одного и того же МНН: - перевод пациентов с одного инсулина на другой с подтвержденной взаимозаменяемостью, как правило, не требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина; - перевод пациентов с одного инсулина на другой в рамках одного МНН, но с разной фармакокинетикой и фармакодинамикой должен осуществляться по правилам, указанным для препаратов с разными МНН. В случае развития нежелательных явлений как при назначении инсулинотерапии, так и при переводе с одного препарата инсулина на другой обязательно сообщение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; АТХ-группа – анатомо-терапевтическо-химическая группа.

терапия СД2 с целью снижения сердечно-сосудистых рисков должна обеспечить достижение целевого уровня гликемического контроля в максимально короткие сроки (первые месяцы терапии), удержание целевого уровня гликемии с минимально возможной вариабельностью Hb_{A1c} в последующие годы, быть безопасной. Своевременная интенсификация терапии, в том числе с применением препаратов инсулина, позволяет предотвратить указанные негативные последствия длительной гипергликемии. В частности, Глар-100 имеет высокую эффективность и безопасность по сравнению с другими препаратами инсулина при инициации и интенсификации терапии СД2. Доказанная эквивалентность препаратов Лантус® и РинГлар® обосновывает широкое применение последнего в клинической практике с целью создания и безопасного поддержания стойкого контроля гликемией у пациентов с СД2.



Поступила / Received 08.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2023
Принята в печать / Accepted 26.06.2023

Список литературы / References

- Magliano DJ., Boyko EJ., Balkau B., Barengo N., Barr E., Basit A. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021. 141 p. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107–111. <https://doi.org/10.2991/jegeh.k.191028.001>.
- Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>.
- Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano DJ., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
- Magliano DJ., Islam R.M., Barr E.L.M., Gregg E.W., Pavkov M.E., Harding J.L. et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019;366:15003. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5003>.
- Muschik D., Tetzlaff J., Lange K., Epping J., Eberhard S., Geyer S. Change in life expectancy with type 2 diabetes: a study using claims data from lower Saxony, Germany. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12963-017-0124-6>.
- Carstensen B., Kristensen J.K., Ottesten P., Borch-Johnsen K. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia*. 2008;51(12):2187–2196. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1156-z>.
- Gregg E.W., Zhuo X., Cheng Y.J., Albright A.L., Narayan K.M., Thompson T.J. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):867–874. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70161-5).
- Al-Maskari F., El-Sadig M., Nagelkerke N. Assessment of the direct medical costs of diabetes mellitus and its complications in the United Arab Emirates. *BMC Public Health*. 2010;10:679. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-679>.
- Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е. и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):403–419. <https://doi.org/10.14341/DM9278>.
- Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Kolbin A.S., Rafalskiy V.V., Cheberda A.E. et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSIGHT-T2DM). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403–419. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9278>.
- Carson A.P., Tanner R.M., Yun H., Glasser S.P., Woolley J.M., Thacker E.L. et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24(8):581–587. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.05.007>.
- Hewitt J., Castilla Guerra L., Fernández-Moreno Mdel C., Sierra C. Diabetes and stroke prevention: a review. *Stroke Res Treat*. 2012;6:73187. <https://doi.org/10.1155/2012/673187>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013;16(25):1–48. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I., Peterkova V.A., Galstyan G.R., Mayorov A.Yu. et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(25):1–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>.
- Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2017;(3):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-48-53>.
- Biryukova E.V. The role of glycosylated hemoglobin in the diagnosis and improved prognosis of diabetes mellitus. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(3):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-48-53>.
- Wang M., Hng T.M. Hb_{A1c}: More than just a number. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(9):628–632. <https://doi.org/10.31128/AJGP-03-21-5866>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(10):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
- Misra A., Bloomgarden Z. Metabolic memory: Evolving concepts. *J Diabetes*. 2018;10(3):186–187. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12622>.
- Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126–134. <https://doi.org/10.14341/7674>.
- Chernikov A.A., Severina A.S., Shamhalova M.S., Shestakova M.V. The Role of "Metabolic Memory" Mechanisms in the Development and Progression of Vascular Complications of Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):126–134. <https://doi.org/10.14341/7674>.
- Laiteerapong N., Ham S.A., Gao Y., Moffet H.H., Liu J.Y., Huang E.S., Karter A.J. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416–426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.
- Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., Wolden M.L., Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>.
- Kim K.J., Choi J., Bae J.H., Kim K.J., Yoo H.J., Seo J.A. et al. Time to Reach Target Glycosylated Hemoglobin Is Associated with Long-Term Durable Glycemic Control and Risk of Diabetic Complications in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Observational Study. *Diabetes Metab J*. 2021;45(3):368–378. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0046>.
- Pantalone K.M., Misra-Hebert A.D., Hobbs T.M., Wells B.J., Kong S.X., Chagin K. et al. Effect of glycemic control on the Diabetes Complications Severity Index score and development of complications in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2018;10(3):192–199. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12613>.
- Menon V., Kumar A., Patel D.R., John J.S., Wolski K.E., McElean E. et al. Impact of Baseline Glycemic Control on Residual Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes Mellitus and High-Risk Vascular Disease Treated With Statin Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1):e014328. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014328>.
- Sun B., Luo Z., Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01200-7>.
- Ceriello A., Monnier L., Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):221–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0).
- Hirsch I.B. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610–1614. <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>.
- Echouffo-Tcheugui J.B., Zhao S., Brock G., Matsouka R.A., Kline D., Joseph J.J. Visit-to-Visit Glycemic Variability and Risks of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: The ALLHAT Study. *Diabetes Care*. 2019;42(3):486–493. <https://doi.org/10.2337/dc18-1430>.
- Takao T., Matsuyama Y., Yanagisawa H., Kikuchi M., Kawazu S. Association between Hb_{A1c} variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):494–499. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.006>.
- Sheng C.S., Tian J., Miao Y., Cheng Y., Yang Y., Reaven P.D. et al. Prognostic Significance of Long-term Hb_{A1c} Variability for All-Cause Mortality in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1185–1190. <https://doi.org/10.2337/dc19-2589>.
- Yan Y., Kondo N., Oniki K., Watanabe H., Imafuku T., Sakamoto Y. et al. Predictive Ability of Visit-to-Visit Variability of Hb_{A1c} Measurements for the Development of Diabetic Kidney Disease: A Retrospective Longitudinal Observational Study. *J Diabetes Res*. 2022;6934188. <https://doi.org/10.1155/2022/6934188>.
- Lee C.L., Chen C.H., Wu M.J., Tsai S.F. The variability of glycated hemoglobin is associated with renal function decline in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622319898370. <https://doi.org/10.1177/2040622319898370>.
- Tseng J.Y., Chen H.H., Huang K.C., Hsu S.P., Chen C.C. Effect of mean Hb_{A1c} on the association of Hb_{A1c} variability and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(4):680–687. <https://doi.org/10.1111/dom.13951>.
- Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S., Ninomiya T., Cooper M., Hamet P. et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359–2365. <https://doi.org/10.2337/dc14-0199>.
- Sun B., Gao Y., He F., Liu Z., Zhou J., Wang X., Zhang W. Association of visit-to-visit Hb_{A1c} variability with cardiovascular diseases in type 2 diabetes within or outside the target range of Hb_{A1c}. *Front Public Health*. 2022;10:1052485. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1052485>.
- Whyte M.B., Joy M., Hinton U., McGovern A., Hoang U., van Vlymen J. et al. Early and ongoing stable glycaemic control is associated with a reduction in major adverse cardiovascular events in people with type 2 diabetes: A primary care cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1310–1318. <https://doi.org/10.1111/dom.14705>.
- Kaze A.D., Santhanam P., Erqou S., Ahima R.S., Echouffo-Tcheugui J.B. Long-term variability of glycemic markers and risk of all-cause mortality

- in type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001753. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001753>.
37. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
 38. Isajev N., Bjegovic-Mikanovic V., Bukumiric Z., Vrhovac D., Lalic N.M. Predictors of Clinical Inertia and Type 2 Diabetes: Assessment of Primary Care Physicians and Their Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4436. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084436>.
 39. Osataphan S., Chalermchai T., Ngaosuan K. Clinical inertia causing new or progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *J Diabetes*. 2017;9(3):267–274. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12410>.
 40. Zhang Y., Hu G., Yuan Z., Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042551>.
 41. Arnold L.W., Wang Z. The Hb_{A1c} and all-cause mortality relationship in patients with type 2 diabetes is J-shaped: a meta-analysis of observational studies. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(2):138–152. <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.138>.
 42. Caverio-Redondo I., Peleteiro B., Álvarez-Bueno C., Rodríguez-Artalejo F., Martínez-Vizcaíno V. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015949. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015949>.
 43. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2).
 44. Sarnola K., Merikoski M., Jyrkkä J., Hämeen-Anttila K. Physicians' perceptions of the uptake of biosimilars: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(5):e034183. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034183>.
 45. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Вилулова О.К. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Vikulova O.K. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
 46. Sethi B., Unnikrishnan A.G., Ayyar V., Jabbar P.K., Ganguly K.K., Bhandari S. et al. Twenty Years of Insulin Gla-100: A Systematic Evaluation of Its Efficacy and Safety in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2022;13(8):1409–1481. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01284-2>.
 47. Майоров А.Ю., Драй 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® («Санofi-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.Yu., 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>.
 48. 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>.
 49. Демидова Т.Ю., Титова В.В., Саверская Е.Н. Биосимиляры: новый этап развития фармакологии. Чем интересны инсулиновые биоаналоги? *FOCUS Эндокринология*. 2021;2(3):39–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qbirkm>. Demidova T.Yu., Titova V.V., Saverskaya E.N. Biosimilars: new era of pharmacology. What is interesting about insulin biosimilars. *FOCUS Endocrinology*. 2021;2(3):39–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qbirkm>.
 50. Rodbard H.W., Rodbard D. Biosynthetic Human Insulin and Insulin Analogs. *Am J Ther*. 2020;27(1):e42–e51. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001089>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.В. Друк
 Написание текста – И.В. Друк, С.С. Сафронова
 Анализ материала – И.В. Друк, С.С. Сафронова
 Редактирование – И.В. Друк
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Друк

Contribution of authors:

Study concept and design – Inna V. Druk
 Text development – Inna V. Druk, Svetlana S. Safronova
 Material analysis – Inna V. Druk, Svetlana S. Safronova
 Editing – Inna V. Druk
 Approval of the final version of the article – Inna V. Druk

Информация об авторах:

Друк Инна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; drukinna@yandex.ru
Сафронова Светлана Сергеевна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; svetasafronova1997@gmail.com

Information about the authors:

Inna V. Druk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; drukinna@yandex.ru
Svetlana S. Safronova, Assistant of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; svetasafronova1997@gmail.com

Результаты гликемического контроля при физических нагрузках у детей с сахарным диабетом 1-го типа в условиях оздоровительного детского лагеря «ФОКС КЭМП»

Л.Л. Болотская^{1,2} , <https://orcid.org/0000-0002-8436-9029>, BolotskayaLiubov@gmail.com

Ю.Ю. Голубкина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0270-4429>, dr.golubkina@gmail.com

Т.М. Фролова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8590-1224>, frolova.tatiana@mail.ru

¹ Автономная некоммерческая организация "Социально-туристический центр для детей и подростков с диабетом "Детский лагерь ФОКС КЭМП (лагерь Лисенок)"; 141407, Россия, Московская обл., Химки, проспект Мельникова, д.27-102

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

АНО «Детский лагерь Фокс Кэмп (Лагерь Лисенок)» работает в России с 2019 г. Смены проводятся в Московской области, Сочи, Калининградской области, Геленджике, Челябинской области, в Республике Алтай. В период с 2019 по 2022 г. в сменах и активных турах АНО «Детский лагерь Фокс Кэмп (Лагерь Лисенок)» побывали 796 детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа (СД1). Приоритетом полноценного отдыха детей в условиях смены является фокус на физическую активность: марафоны на различные дистанции, футбольные матчи, баскетбол, во время смен в Алтайском и Краснодарском краях: горные лыжи и длительные походы в горы, сплавы. Известно, что физическая активность у пациентов с СД1 напрямую влияет на уровень глюкозы крови, а именно на снижение этого показателя. Для того чтобы избежать развития гипогликемии во время физической нагрузки, очень важно быстро определять глюкозу крови с помощью глюкометра и принять необходимые меры по купированию в случае снижения глюкозы крови. Поэтому нашим участникам смен необходимо быстро и точно проводить самоконтроль гликемии подчас в различных условиях, обусловленных окружающей средой того региона, где проводится смена, или в трудных погодных условиях (на горных тропах, на подвесном мосту, при сплаве по горной речке, на пляже). В данной статье представлен клинический случай по определению глюкозы крови у детей и подростков с СД1 в условиях проведения соревнований по бегу на различные дистанции во время летней смены детского оздоровительного лагеря АНО «Детский лагерь Фокс Кэмп (Лагерь Лисенок)» (Московская область).

Ключевые слова: детский лагерь, глюкометр, сахарный диабет 1-го типа, регионы РФ, самоконтроль глюкозы крови, целевой диапазон, детский отдых

Благодарности. Для контроля гликемии пациенты использовали глюкометры Контур Плюс Уан и тест-полоски к ним, предоставленные компанией ООО «Асцензия Диабетическая продукция».

Для цитирования: Болотская Л.Л., Голубкина Ю.Ю., Фролова Т.М. Результаты гликемического контроля при физических нагрузках у детей с сахарным диабетом 1-го типа в условиях оздоровительного детского лагеря «ФОКС КЭМП». *Медицинский совет.* 2023;17(13):142–146. <https://doi.org/10.21518/ms2023-257>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Results of glycaemic control on exertion in children with type 1 diabetes mellitus in FOX children's recreational camp settings

Lyubov L. Bolotskaya^{1,2} , <https://orcid.org/0000-0002-8436-9029>, BolotskayaLiubov@gmail.com

Yuliya Yu. Golubkina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0270-4429>, dr.golubkina@gmail.com

Tatyana M. Frolova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8590-1224>, frolova.tatiana@mail.ru

¹ Autonomous Non-profit Organization "Social and Tourist Center for Children and Teenagers with Diabetes "Children's Camp FOX CAMP (Lager Lisonok)"; 27-102, Melnikov Ave., Moscow Region, Khimki, 141407, Russia

² Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

ANO "Children's Camp FOX CAMP (Lager' Lisonok)" has been operating in Russia since 2019. Changes of observations in the Moscow region, Sochi, Kaliningrad region, Sochi, Gelendzhik, Chelyabinsk region, Altai. In the period from 2019 to 2022, 796 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1) visited the shifts and active tours of the ANO "Children's

Camp FOKS CAMP (Lager' Lisonok)". The priority of children's recreation is a focus on increased activity: marathons at various distances, football matches, basketball, alpine skiing and long hikes in the mountains, rafting. It is known that activity in patients with type 1 diabetes increases sharply by the level of blood increase, by a decrease in this indicator. In order, to prevent the development of hypoglycemia during heavy exercise, it is very important to quickly determine blood glucose using a glucometer and take the necessary measures to stop it. Thus, the presence of sufficient shifts is necessary to quickly and accurately carry out self-monitoring, sometimes in various and difficult conditions (on mountain trails, on a suspension bridge, when rafting on a mountain river, on the beach). This article presents the development of events on elevated blood levels in children and adolescents with DM1 in the conditions of the marathon, running at various distances in the conditions of the summer shift in the Moscow region of the children's health camp ANO "Children's Camp FOX CAMP (Lager' Lisonok)".

Keywords: Children's Camp, glucometer, type 1 diabetes, regions of the Russian Federation, self-monitoring of blood levels, determination of the range, children's recreation

Acknowledgments. To monitor blood glucose levels, patients used Contour Plus One blood glucometers with strips provided by Ascenzia Diabetic Products LLC.

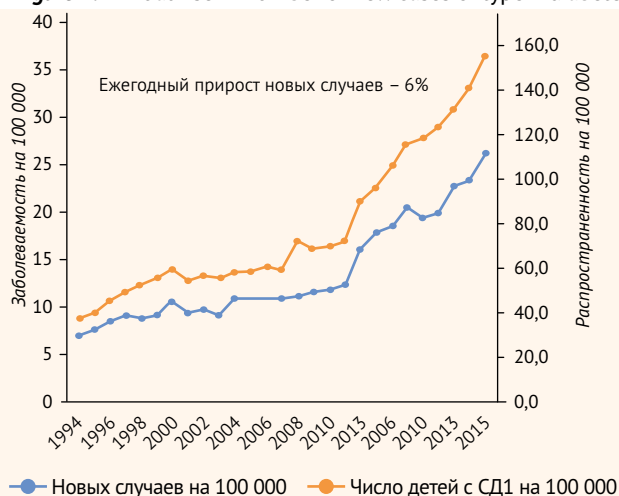
For citation: Bolotskaya L.L., Golubkina Yu.Yu., Frolova T.M. Results of glycaemic control on exertion in children with type 1 diabetes mellitus in FOX children's recreational camp settings. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):142–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-257>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федерального регистра диабета, в РФ распространенность СД1 среди детей составляет 155,0 на 100 000, а заболеваемость 33,623 на 100 000 детского населения и 12 204 на 100 000 подросткового населения¹. Это наиболее распространенная форма диабета в детском возрасте (97% всех форм), которая характеризуется аутоиммунной деструкцией инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы и прогрессирующим течением с нарастающим дефицитом инсулина вплоть до абсолютной инсулиновой недостаточности [1]. В РФ в последние пять лет ежегодный прирост новых случаев заболевания в среднем составляет 6% (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Ежегодный прирост новых случаев СД1
● **Figure 1.** Annual rise in number of new cases of type 1 diabetes



Примечание. 95% измеренных значений глюкозы в крови должны находиться в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л от средних значений, измеренных референтным методом, при концентрациях глюкозы в крови $< 5,55$ ммоль/л или в пределах $\pm 15\%$ при концентрациях глюкозы $\geq 5,55$ ммоль/л. 99% индивидуальных измеренных значений глюкозы должны попадать в зоны А и В согласованной решетки ошибок (Consensus Error Grid, CEG) для СД1.

¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <http://www.diaregistry.ru>.

Современные данные свидетельствуют о том, что физическая активность (ФА) полезна при СД1: улучшает чувствительность к инсулину, липидный профиль и артериальное давление, помогает поддерживать вес, снижает стресс. В результате физические упражнения снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, что остается ведущей причиной смертности у больных СД1. Недавние исследования показывают, что физическая активность, особенно с высокой частотой и интенсивностью, может снизить частоту сердечно-сосудистых событий у больных СД1 [2]. Часто дети с диабетом не могут достичь рекомендуемых им уровней ФА и имеют более низкие уровни ФА по сравнению со своими здоровыми сверстниками. Для разработки программ упражнений для детей и подростков с СД1 во всем мире были организованы «диабетические лагеря». Основной целью создания было формирование привычек к активному и здоровому образу жизни, которые непосредственно и ведут к улучшению общего качества жизни [3].

Основные причины отсутствия достаточного количества оздоровительных лагерей для детей и подростков с СД1, которые могли бы создать доступную среду для полноценного отдыха, обусловлены особенностями лечения данного заболевания: необходимостью многократных ежедневных инъекций, постоянным контролем показателей глюкозы крови и опасностью развития гипогликемических состояний при различной интенсивности физической активности.

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ ПРАКТИК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С СД1

АНО «Детский лагерь Фокс Кэмп (Лагерь Лисенок)» работает в России с 2019 г. Смены проводятся в Московской, Челябинской, Калининградской областях, Сочи, Геленджике, в Республике Алтай¹.

¹ <https://fox-camp.com>.

В период с 2019 по 2022 г. в лагерях отдыха и активных турах АНО «Детский лагерь Фокс Кэмп (Лагерь Лисенок)» побывали более 2 000 детей и подростков с СД1 из различных регионов РФ. Приоритетом полноценного отдыха детей в условиях смены является фокус на физическую активность: соревнования по бегу, футбольные матчи, баскетбол, а во время смен в таких регионах, как Алтайский и Краснодарский края, – длительные походы в горы, сплавы по горным рекам, катание на горных лыжах, плавание.

Известно, что физическая активность у пациентов с СД1 напрямую связана с изменением уровня глюкозы крови, поэтому участникам наших смен необходимо быстро и точно проводить самоконтроль гликемии подчас в трудных погодных условиях: на горных тропах, на подвесном мосту, во время сплава по горной речке, на пляже. Многие дети и подростки используют постоянно системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), что, безусловно, упрощает контроль за уровнем глюкозы крови в момент времени, однако требует обязательного дополнительного тестирования глюкометром при регистрируемых низких или высоких значениях гликемии для решения вопроса о тактике действий, а также для калибровки некоторых систем НМГ [4].

Для самоконтроля гликемии в домашних условиях подростки часто выбирают глюкометры с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии и функцией беспроводной передачи данных об уровне глюкозы крови на используемый смартфон или планшет с формированием отчетов для дистанционного представления их своему эндокринологу [1].

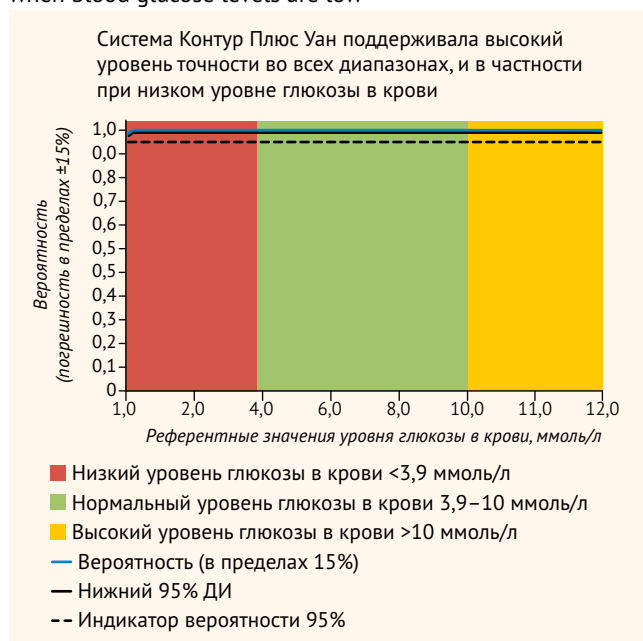
Для пациентов с диабетом очень важно, чтобы глюкометр, используемый в среде активного отдыха, обладал высокой точностью измерения и соответствовал рекомендуемым стандартам (ISO 15197:2013). Система Контур Плюс Уан (Contour® Plus One), по данным исследований, продемонстрировала более высокую точность: полученные результаты превосходят требования к точности стандарта ISO 15197:2013 [5]. Результаты специального анализа системы Контур Плюс Уан показали, что 95% общих результатов были в пределах $\pm 0,47$ ммоль/л или $\pm 8,5\%$ от эталонных значений глюкозы YSI (YSI Life Sciences, Inc., Yellow Springs, OH) для полученной от субъекта исследования пациента с сахарным диабетом капиллярной крови из пальца, для образцов с концентрациями глюкозы $< 5,55$ ммоль/л и $\geq 5,55$ ммоль/л соответственно.

При проведении анализа с использованием вероятностной методологии было показано, что система Контур Плюс Уан, использующая современные технологии при обработке информации, полученной от образца крови, поддерживает высокий уровень точности в широком диапазоне глюкозы крови, в т. ч. при низкой концентрации (рис. 2) [5, 6].

Таким образом, система Контур Плюс Уан демонстрирует высокую точность при низкой концентрации глюкозы в крови, что важно для безопасного и эффективного управления диабетом [5]. Пользовательские параметры данного прибора и его способность к определению малых и пороговых значений гликемии получили положитель-

● **Рисунок 2.** Точность глюкометра имеет решающее значение, особенно при низком уровне глюкозы в крови

● **Figure 2.** Blood glucose meter accuracy is critical, especially when blood glucose levels are low



Примечание. Этот анализ использует вероятностную методологию для оценки эффективности глюкометров при низкой концентрации глюкозы крови. Чтобы оценить вероятность точных результатов ($\pm 15\%$ от контрольных значений) в диапазоне 20–450 мг/дл, кривые вероятности были рассчитаны с использованием моделей линейной регрессии с результатами глюкометра, выраженными как функция лабораторных данных [7].

ные отзывы от ведущих эндокринологов в рамках социальных программ для подростков с СД1 [7].

Выбор врачей-эндокринологов, сопровождающих каждую смену в АНО «Детский лагерь Фокс Кэмп (Лагерь Лисенок)», был определен в пользу глюкометра Контур Плюс Уан из-за высокой точности прибора, в т. ч. при определении у пациентов низкого уровня глюкозы в крови. Кроме того, удобство использования данного прибора в условиях активных лагерных смен, его высокотехнологичные характеристики были оценены детьми – участниками смен АНО «Детский лагерь Фокс Кэмп (Лагерь Лисенок)». Глюкометр Контур Плюс Уан поддерживает беспроводной тип передачи Bluetooth Smart, имеет компактный размер, экран с подсветкой, широкий диапазон рабочих температур ($5 - 45$ °C), короткое время измерения, что особенно важно при гипогликемии, использует для измерения маленькую каплю крови (0,6 мкл), и, даже если в полевых условиях на тест-полоску нанесено недостаточное количество крови, функция «Второй шанс» позволит добавить кровь и выполнить измерение. Функция «Умная подсветка» дает возможность быстро оценить результат по цвету: зеленый – в пределах целевого диапазона, красный – ниже, желтый – выше него.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В этом разделе мы хотим поделиться опытом использования глюкометра Контур Плюс Уан при высокой физической активности у детей с СД1 во время нахождения в АНО «Детский лагерь Фокс Кэмп (Лагерь Лисенок)».

- **Рисунок 3.** Участники марафона после соревнований по бегу
 ● **Figure 3.** Marathon participants after a running race



В период 28.05–10.06.2023 г. в Московской области в рамках летней оздоровительной смены приняли участие 82 ребенка. В ходе смены в лагере все участники проводили самоконтроль уровня глюкозы в крови по ежедневно установленному графику, согласно запланированным мероприятиям. Детям было предложено участие в забеге на 2, 3 и 5 км, измерение глюкозы крови проведено до забега, после забега, перед ужином, перед сном, ночью, утром следующего дня. Данные по глюкозе крови регистрировались в журнале и были обезличены при передаче в статистическую обработку. В соревнованиях по бегу приняли участие 24 ребенка, проанализированы значения гликемии 17 человек (потеря данных в связи с отсутствием значений гликемии в регистрационном журнале в определенных точках наблюдения): 8 девочек и 9 мальчиков (рис. 3). Медиана длительности СД1 составила 3 года, медиана возраста – 12 лет. Все получали интенсифицированную инсулинотерапию: 9 человек – режим многократных ежедневных инъекций инсулина с помощью шприц-ручек, 8 человек – помповую инсулинотерапию. Дистанцию на 2 км выбрали 5 человек, и по 6 человек участвовали в забеге на 3 и 5 км. Перед забегом всем участникам измерен уровень гликемии, который составил 4,8–14,4 ммоль/л, медиана значений 8,4 ммоль/л. Наблюдение за гликемией в условиях высокой физической нагрузки было реализовано врачами согласно клиническим рекомендациям ведения пациентов с СД 1 типа [1]. Во время и после забега

у всех участников не было зарегистрировано ни одной гипогликемии, на финише наблюдалось снижение значений гликемии, медиана составила 2,3 ммоль/л (максимально на 8,9 ммоль/л). В дальнейшем гипогликемии были зарегистрированы у одного участника перед ужином, у двух перед сном и у пяти в ночные часы, у двух утром следующего дня после забега. Стоит отметить, что не выявлено разницы между уровнем снижения гликемии и дистанцией забега (табл.). Купирование гипогликемии было проведено с помощью специализированных пероральных средств на основе декстрозы.

- **Таблица.** Изменение уровня гликемии участников соревнований по бегу

- **Table.** Changes in blood glucose levels in participants of a running race

Периоды измерения уровня гликемии	Медиана значений гликемии (ммоль/л)		
	2 км	3 км	5 км
До забега	12,50	8,35	7,65
После окончания забега	5,50	7,55	7,10
Перед ужином	7,30	7,30	5,85
Перед сном	6,70	6,70	5,85
Ночью	3,70	3,70	6,35
Утром	8,20	6,30	5,55

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические наблюдения продемонстрировали, что отсроченные гипогликемии после физической активности являются наиболее распространенным явлением, требующим дополнительного приема углеводов перед сном и дополнительного контроля в ночные и утренние часы после физических нагрузок умеренной

и высокой интенсивности. Рекомендовано использовать высокотехнологичные приборы для точного определения глюкозы крови у детей и подростков в условиях оздоровительного отдыха, особенно при выполнении физических нагрузок средней и высокой интенсивности.



Поступила / Received 29.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.07.2023
Принята в печать / Accepted 14.07.2023

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 11. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–231. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/2023_alg_sum.pdf.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–231. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/2023_alg_sum.pdf.
3. Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J.E., Riddell M.C., Dunstan D.W., Dempsey P.C. et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>.
4. Skoufa L., Makri E., Barkoukis V., Papagianni M., Triantafyllou P., Kouidi E. Effects of a Diabetes Sports Summer Camp on the Levels of Physical Activity and Dimensions of Health-Related Quality of Life in Young Patients with Diabetes Mellitus Type 1: A Randomized Controlled Trial. *Children (Basel)*. 2023;10(3):456. <https://doi.org/10.3390/children10030456>.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):193–202. <https://doi.org/10.2337/dc20-S015>.
6. Heinemann L., Zijlstra E., Pleus S., Freckmann G. Performance of Blood Glucose Meters in the Low-Glucose Range: Current Evaluations Indicate That it is not Sufficient From a Clinical Point of View. *Diabetes Care*. 2015;38(9):e139–e140. <https://doi.org/10.2337/dc15-0817>.
7. Shaginian R., Richardson J., Pardo S., Stuhr A. Blood glucose monitoring systems' performance in low blood glucose range and its clinical implications. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2020;(Suppl. 1). Available at: <https://cslide.ctimeetingtech.com/att2020/attendee/person/148>.
8. Danne T., Phillip M., Buckingham B.A., Jarosz-Chobot P., Saboo B., Urakami T. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):115–135. <https://doi.org/10.1111/pedi.12718>.

Информация об авторах:

Болотская Любовь Леонидовна, к.м.н., медицинский куратор, Автономная некоммерческая организация «Социально-туристической центр для детей и подростков с диабетом "Детский лагерь ФОКС КЭМП (лагерь Лисенок)"; 141407, Россия, Московская обл., Химки, проспект Мельникова, д.27-102; ведущий научный сотрудник, врач-эндокринолог высшей категории, отделение терапии эндокринопатий, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; BolotskayaLiubov@gmail.com

Голубкина Юлия Юрьевна, волонтер, Автономная некоммерческая организация «Социально-туристической центр для детей и подростков с диабетом "Детский лагерь ФОКС КЭМП (лагерь Лисенок)"; 141407, Россия, Московская обл., Химки, проспект Мельникова, д.27-102; научный сотрудник, врач-эндокринолог, отделение терапии эндокринопатий, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; dr.golubkina@gmail.com

Фролова Татьяна Михайловна, волонтер, Автономная некоммерческая организация «Социально-туристической центр для детей и подростков с диабетом "Детский лагерь ФОКС КЭМП (лагерь Лисенок)"; 141407, Россия, Московская обл., Химки, проспект Мельникова, д.27-102; врач-эндокринолог, отдел клинической ординатуры, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; frolova.tatiana@mail.ru

Information about the authors:

Lyubov L. Bolotskaya, Cand. Sci. (Med.), Medical Curator, Autonomous Non-profit Organization "Social and Tourist Center for Children and Teenagers with Diabetes "Children's Camp FOX CAMP (Lager Lisonok)"; 27-102, Melnikov Ave., Moscow Region, Khimki, 141407, Russia; Leading Researcher, Endocrinologist of the Highest Qualification Grade, Department of Endocrinopathy Therapy, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; BolotskayaLiubov@gmail.com

Yuliya Yu. Golubkina, Volunteer, Autonomous Non-profit Organization "Social and Tourist Center for Children and Teenagers with Diabetes "Children's Camp FOX CAMP (Lager Lisonok)"; 27-102, Melnikov Ave., Moscow Region, Khimki, 141407, Russia; Researcher, Endocrinologist, Department of Endocrinopathy Therapy, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; dr.golubkina@gmail.com

Tatyana M. Frolova, Volunteer, Autonomous Non-profit Organization "Social and Tourist Center for Children and Teenagers with Diabetes "Children's Camp FOX CAMP (Lager Lisonok)"; 27-102, Melnikov Ave., Moscow Region, Khimki, 141407, Russia; Endocrinologist, Department of Clinical Residency, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; frolova.tatiana@mail.ru

Тофацитиниб в лечении ревматоидного артрита – данные реальной практики и рандомизированных клинических исследований

Н.В. Чичасова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Ли́ла^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

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

Резюме

В статье приведено обоснование необходимости наличия большого арсенала лекарственных препаратов для лечения многолетнего ревматоидного артрита. Представлены данные рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствующих о высокой эффективности тофацитиниба в разных дозах в виде монотерапии, или комбинации с метотрексатом, или другими классическими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами в отношении подавления активности и прогрессирования заболевания в различных группах больных, как не ответивших на метотрексат, так и не ответивших на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Данные продленных фаз рандомизированных клинических исследований показали устойчивость эффективности тофацитиниба в течение до 9,5 лет. Представлены данные реальной клинической практики, подтвердившие высокую эффективность препарата и отметившие быстроту развития эффекта и его высокую анальгетическую активность. Обсуждаются вопросы безопасности тофацитиниба с акцентом на сердечно-сосудистую безопасность препарата, учитывая добавления в последние рекомендации Европейской антиревматической лиги 2022 г. о необходимости учитывать факторы риска развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений при планировании терапии ингибиторами янус-киназ. Отмечается, что некоторое увеличение риска таких нежелательных явлений при назначении тофацитиниба, по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, отмечено у лиц старшего возраста, имеющих хотя бы один фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. Данные по безопасности тофацитиниба представлены по данным метаанализов, систематических обзоров, сведениям из национальных регистров, открытых наблюдательных исследований, а также по результатам использования препарата в реальной клинической практике. Отмечено появление в РФ отечественного дженерика оригинального препарата.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, эффективность, безопасность, дженерик, биоэквивалентность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Тофацитиниб в лечении ревматоидного артрита – данные реальной практики и рандомизированных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2023;17(13):147–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-206>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: real-life practice and randomized clinical trial data

Natalia V. Chichasova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

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

Abstract

The article justifies the need for a large arsenal of drugs to treat perennial rheumatoid arthritis. The authors present randomized controlled trial data showing high efficacy of tofacitinib at different doses as monotherapy, or in combination with methotrexate, or other conventional synthetic disease-modifying anti-inflammatory drugs in suppressing the activity and progression of the disease in various groups of patients, both non-responders to methotrexate, and non-responders to tumour necrosis factor-alpha inhibitors. Extension-phase data of randomized clinical trials demonstrated sustained efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years. The authors presented the real-world evidence confirming high efficiency of the drug and noted the rapidity of onset of the effect and its high analgesic activity. The safety issues of tofacitinib with an emphasis on the cardiovascular safety of the drug, taking into account updates to the latest 2022 EULAR Recommendations on the need to consider risk factors for the development of cardiovascular adverse events when planning therapy with Janus kinase inhibitors are discussed. It is reported that slightly increased risk of such adverse events during use of tofacitinib, as compared with inhibitors

of tumour necrosis factor alpha, was observed in elderly patients who have at least one risk factor for the development of cardiovascular events. Tofacitinib safety data were obtained from meta-analyses, systematic reviews, national registries, open observational studies, as well as outcomes of the use of the drug in real clinical practice. The launch of a domestic generic of the original drug was noted in the Russian Federation.

Keywords: rheumatoid arthritis, tofacitinib, efficacy, safety, generic, bioequivalence

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: real-life practice and randomized clinical trial data. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):147–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-206>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие ингибиторы янус-киназ (ИЯК) стали широко применяться в лечении ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПсА), бляшечного псориаза (Пс) и язвенного колита (ЯК). Первым препаратом этой группы, зарегистрированным в РФ, был тофацитиниб – неселективный ингибитор янус-киназ 1-, 2-, 3-го типов и в меньшей степени – тирозинкиназы-2. К настоящему времени мы располагаем данными продленных фаз рандомизированных клинических исследований (РКИ) и реальной клинической практики как зарубежных стран, так и отечественными.

Наличие большого арсенала противовоспалительных препаратов для лечения РА существенно облегчает проведение контролируемого лечения заболевания. Это послужило основанием для добавления в рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению больных РА в 2019 г. еще одного принципа: «Пациентам требуется доступ к нескольким препаратам с различными механизмами действия для устранения гетерогенности РА; им может потребоваться несколько последовательных терапий в течение жизни» [1]. Следует отметить, что принципы современной стратегии РА «лечение до достижения цели» (“treating to target”) определяют основную цель ведения больных РА как сохранение их качества жизни в многолетней перспективе [2]. Именно поэтому мы должны планировать многолетнее лечение больных РА с ориентацией на достижение благоприятного исхода, что осуществимо только при постоянном контроле за уровнем активности заболевания, возможностью подавления прогрессирования деструкции суставов (с учетом психологических особенностей пациента и коморбидности) и своевременной коррекции терапии. Индивидуальный подбор терапии возможен, если у клинициста есть из чего выбирать.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

ТОФА был апробирован в масштабных многоцентровых РКИ программы ORAL в комбинации с метотрексатом (MT) у больных, не ответивших на MT (ORAL Standard), в сравнении с адалимумабом [3] и с оценкой прогрессирования деструкции по модифицированному индексу Шарпа [4] в исследовании ORAL Scan [5], у больных, не ответивших на классические синтетические базисные противовоспалительные препараты (кБПВП) в виде моно-

терапии (ORAL Solo) [6] или в комбинации с кБПВП (ORAL Sync) [7], не ответивших на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ИФНОα) в комбинации с MT (ORAL Step) [8], и у больных, ранее не получавших MT (ORAL Start) в виде монотерапии с оценкой рентгенологического прогрессирования [9]. Всего в РКИ приняло участие более 6 000 пациентов с РА, а продолжительность исследований с учетом открытых продленных исследований составила 8 лет. Была показана выраженная эффективность препарата в дозе 5 мг дважды в день или 10 мг дважды в день в отношении активности РА как в монотерапии, так и в комбинации с MT или другими кБПВП, достоверно превышающая плацебо и сравнимая с адалимумабом (по пропорции пациентов, достигших улучшения по критериям ACR20) (рис. 1), возможность подавления прогрессирования деструкции суставов, так что независимо от дневной дозы отсутствие прогрессирования зарегистрировано у 81–90% больных.

Отечественное наблюдательное исследование [10], включившее 88 больных достоверным РА, зарегистрировало быстрое развитие анальгетического эффекта ТОФА с достоверным снижением интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уже через 7 дней приема (на 26%; $p < 0,01$). Через 3 и 6 мес. отмечалось статистически значимое снижение активности болезни по индексу DAS28-СРБ в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$). Лечение ТОФА в течение 12 нед. позволило достичь ремиссии у 13,2% больных и низкой активности еще у 10,6%. Эффективность ТОФА не зависела от предшествующего приема генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [11].

Данные отечественной реальной клинической практики [12] подтвердили быстрое развитие эффекта ТОФА с достоверным ($p < 0,01$) снижением показателей активности РА и улучшением функциональной способности больных к 12-й нед. наблюдения с дальнейшим нарастанием эффекта к 54-й, 114-й нед. (табл.).

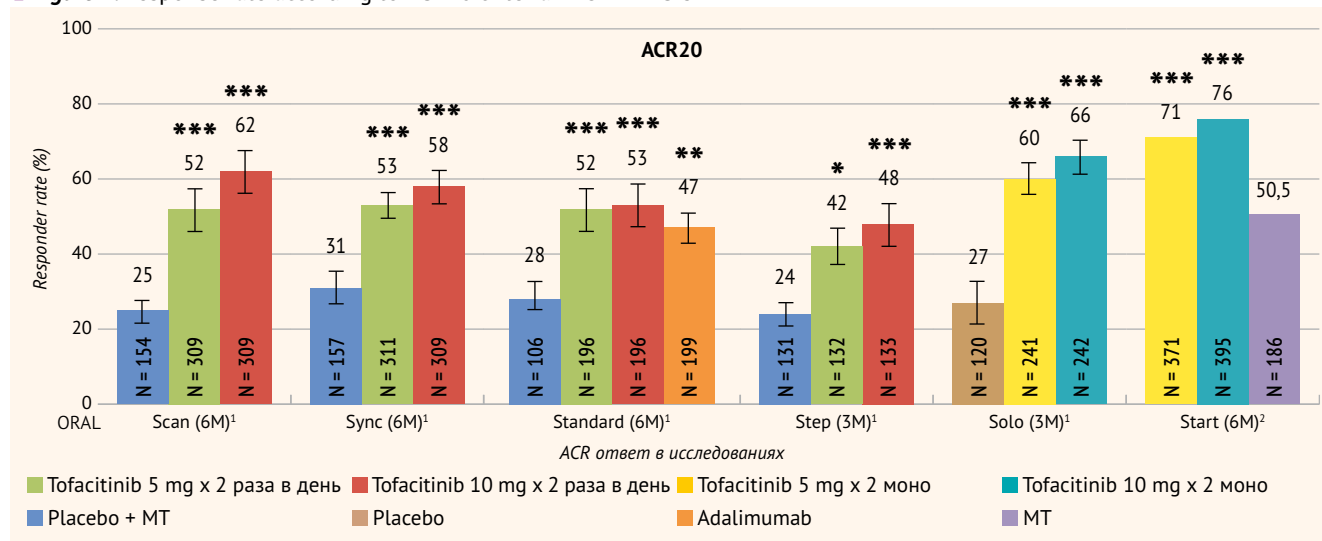
Продленные фазы РКИ продемонстрировали устойчивость достигнутого улучшения и оценили безопасность использования ТОФА в течение нескольких лет [13, 14].

БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

Представленные в 2012 г. на конгрессе Американского колледжа ревматологов (ACR) данные о безопасности ТОФА (объединенные данные РКИ и метаанализ) [15] свидетельствуют, что риск развития злокачественных ново-

● **Рисунок 1.** Частота ответа по критериям ACR20 в РКИ программы ORAL

● **Figure 1.** Response rate according to ACR20 criteria in ORAL RCTs



Примечание. * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$ vs placebo (unadjusted).

● **Таблица.** Динамика основных показателей активности и функционального статуса на фоне лечения тофацитинибом в условиях реальной клинической практики (отечественные данные)

● **Table.** Changes in main measures of activity and functional status during TOFA therapy in real-life clinical practice settings (domestic data)

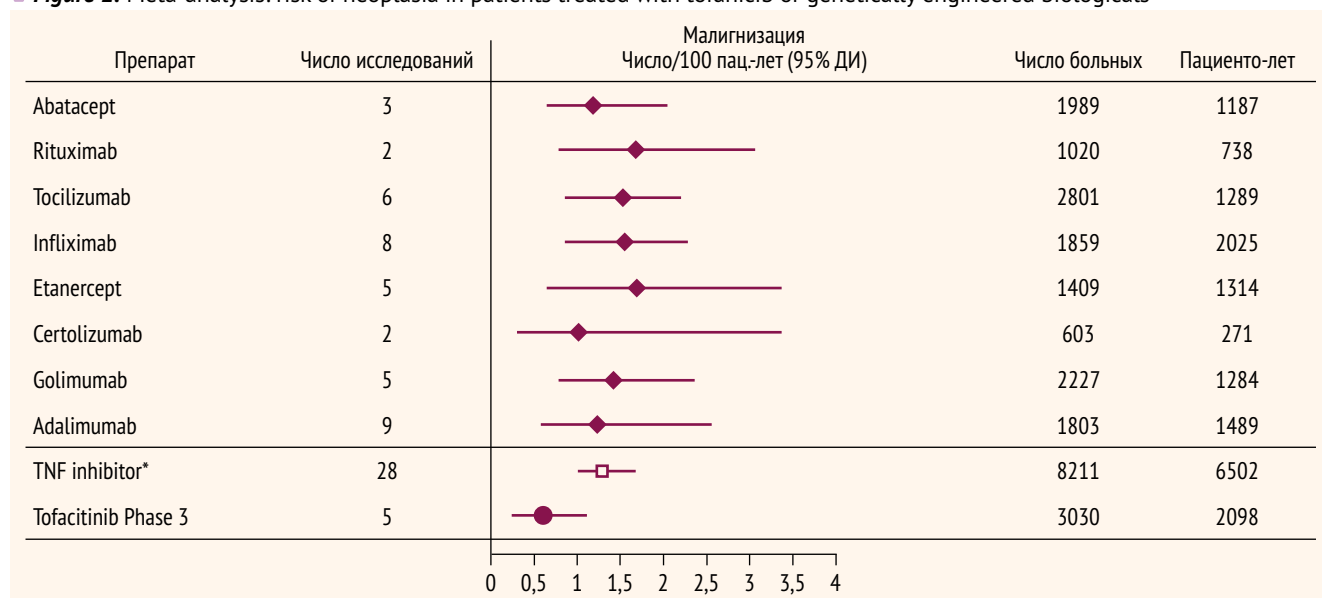
Показатель	Исходно	12 нед.	54 нед.	114 нед.
HAQ, балл	1,645	1,32	1,15*	0,92*
СРБ, мг/л	31,51 ± 23,1	25,1 ± 11,1	19,5 ± 13,4*	7,2 ± 9,02*
DAS28-СРБ, балл	6,14 ± 1,0	4,4 ± 1,02	3,7 ± 1,0*	3,37 ± 1,29*
SDAI, балл	35,03 ± 9,5	25,3 ± 6,5	14,9 ± 8,8*	11,87 ± 7,34*
CDAI, балл	31,39 ± 11,18	26,9 ± 10,6	13,49 ± 9,034*	10,19 ± 6,92*

Примечание. * $p < 0,01$.

образований, серьезных инфекций и серьезных нежелательных явлений (НЯ) для всех видов биологической терапии (ГИБП) и ТОФА был равнозначным. Частота случаев злокачественных новообразований при применении ТОФА составила 0,62 (95% ДИ 0,36, 1,07) случая на 100 пациенто-лет наблюдения (рис. 2), для серьезных инфекций – 2,91 (2,27, 3,74) события/100 пациенто-лет и 10,3 (9,00, 11,78) – для серьезных НЯ. Следует учитывать, что ТОФА, как и другие представители группы иЯК, начали применяться позже, чем ГИБП, как правило, при большей длительности РА. Так, к факторам риска развития серьезных инфекций при назначении ТОФА относят комбинацию с глюкокортикоидами (ГК), значительные функциональные нарушения, пожилой возраст, применение ТОФА во 2-й и 3-й линиях терапии, азиатскую расу и лимфопению (<500 в мм^3) [16].

● **Рисунок 2.** Метаанализ: неоплазии при применении тофацитиниба или генно-инженерных биологических препаратов

● **Figure 2.** Meta-analysis: risk of neoplasia in patients treated with tofacicib or genetically engineered biologicals



Риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в исследованиях программы ORAL и частота серьезных сердечно-сосудистых явлений (Major Cardiovascular Events – MACE) подробно обсуждены в нашем предыдущем сообщении [17]. Напомним, что в этих РКИ у 4 076 пациентов за 12 873 пациенто-лет приема ТОФА произошло 52 случая MACE, что составило 0,44 события на 100 пациенто-лет на дозе 5 мг дважды в день и 0,66 на дозе 10 мг дважды в день (рис. 3) [18]. При однофакторном анализе исходных переменных традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и применение глюкокортикоидов и статинов были связаны с риском MACE. В последующих многофакторных анализах возраст больного к началу лечения, артериальная гипертензия и соотношение общего холестерина к липопротеидам высокой плотности (ЛПВП) были значимо связанными с риском развития MACE [19].

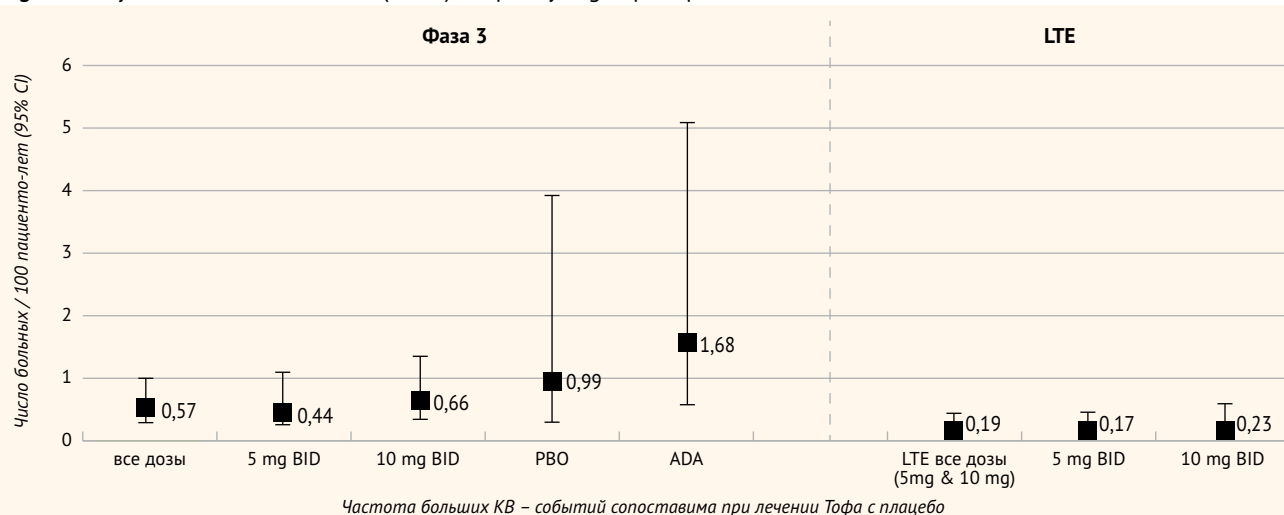
Обсуждение кардиоваскулярной безопасности ТОФА на конгрессе Европейской антиревматической лиги (EULAR) было вызвано опубликованными в 2022 г. результатами рандомизированного открытого пострегистрационного исследования [20] с участием пациентов с активным РА, несмотря на лечение метотрексатом, в возрасте 50 лет и старше и имевших, по крайней мере, один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, конечной точкой безопасности в котором была оценка частоты и риска развития сердечно-сосудистых НЯ в сравнении с применением иФНОα. Вторичными конечными точками были частота и риск развития рака молочной железы и злокачественных новообразований, исключая немеланомный рак кожи. Всего было включено 4 362 пациента, рандомизированно разделенных в соотношении 1:1:1 на 3 группы: 1 455 пациентов получали ТОФА в дозе 5 мг два раза в день; 1 456 больных – в дозе 10 мг два раза в день и 1 451 пациент получали иФНОα. Медиана периода наблюдения составила 4,0 года. В данном исследовании среди пациентов с РА в возрасте > 50 лет с факторами сердечно-сосудистого риска наблюдалось больше серьезных неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий (MACE) и более высокие показатели злокачественности при применении тофацитиниба в сравнении с иФНОα. Частота развития MACE и рака была выше при применении комбинированных доз тофацитиниба (3,4% (98 пациентов) и 4,2% (122 пациента) соответственно), чем при применении иФНОα (2,5% (37 пациентов) и 2,9% (42 пациента)). Коэффициенты риска составили 1,33 (95%-ный доверительный интервал [ДИ], от 0,91 до 1,94) для MACE и 1,48 (95% ДИ, от 1,04 до 2,09) – для раковых заболеваний. Хотя увеличение риска развития MACE и неоплазий было невелико, в рекомендациях EULAR-2022 по ведению больных РА [21] предлагается учитывать при выборе метода терапии после неудачи применения ксБПВП (2-я фаза в лечении больных РА) традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, факторы риска злокачественных новообразований и тромбозмболических осложнений:

1. возраст старше 65 лет, курение в настоящее время или в прошлом
2. другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как диабет, ожирение, гипертония
3. инфаркт миокарда или сердечная недостаточность в анамнезе
4. текущая или предыдущая история злокачественных новообразований, кроме успешно вылеченного немеланомного рака кожи)
5. наследственная патология свертываемости крови
6. расстройства или наличие тромбов в анамнезе, а также пациенты, принимающие комбинированные гормональные контрацептивы или заместительную гормональную терапию, перенесшие серьезную операцию.

Обсуждая риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных РА следует еще раз подчеркнуть, что в программу исследований ТОФА ORAL (за исключением исследования ORAL START) включались больные с длительностью РА 7,7–12,3 года [3–7], у которых сохранялась активность болезни на фоне ксБПВП и иФНОα. Доказано, что активность воспаления негативно влияет на сердечно-сосудистую

● **Рисунок 3.** Значимые кардиоваскулярные события (MACE): частота в группах больных, получавших тофацитиниб или адалимумаб
● **Figure 3.** Major Adverse Cardiac Events (MACE): frequency in groups of patients treated with tofacicib or adalimumab



Примечание. ADA – адалимумаб; CI – доверительный интервал; LTE – продленная фаза исследований.

систему. В опубликованных в мае 2023 г. данных масштабного наблюдательного исследования [22], включившего 10-летнее наблюдение 9 087 пациентов с РА, зарегистрировано, что за этот срок у 8,2% развилась сердечная недостаточность (СН). Сохранение активности воспаления было связано с повышенным риском развития СН как при 5-летнем, так и при 10-летнем наблюдении (отношение рисков [ОР] 1,66, 95%-ный доверительный интервал [95% ДИ] 1,12–2,46 и ОР 1,46, 95% ДИ 1,13–1,90 соответственно). Даже при течении РА с низкой активностью у больных РА ($n = 70$) [23], не имеющих факторов риска сердечно-сосудистых НЯ, отмечаются, по сравнению с контрольной группой ($n = 33$), достоверно большие значения комплекса интима-медиа ($0,83 \pm 0,21$ против $0,62 \pm 0,1$ мм, $p < 0,001$), а также более высокая частота образования атеросклеротических бляшек (43 (61,4%) против 10 (30,3%), $p = 0,003$), удлинённый интервал QTc ($439,6 \pm 23,7$ против $414,0 \pm 27,9$ мс, $p < 0,001$). Высокий или очень высокий счет системного коронарного риска (SCORE) был обнаружен у 32,9% пациентов с РА и повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови у 71,4%. Увеличение частоты развития кардиоваскулярных заболеваний у больных РА по сравнению с популяцией подтверждается и данными систематического обзора, включившего результаты 32 наблюдательных исследований [24].

Моновариантный и мультивариантный анализы факторов риска тромбоэмболических осложнений в рамках испытания барицитиниба [25] показали, что, помимо увеличения риска данных НЯ, при большем возрасте пациента и большем индексе массы тела не меньшее, а даже большее значение имеет применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы второго типа (ЦОГ-2), что уже отмечалось в литературе [26]. И хотя ТОФА одинаково эффективен у больных с нормальной и повышенной массой тела [27], само повышение ИМТ, как показал анализ уровня адипокинов у 2 598 пациентов с РА (у 639 [25%]) было, по крайней мере, одно сердечно-сосудистое событие) за 19 585 пациенто-лет наблюдения, приводит к нарастанию сердечно-сосудистых рисков. Высокие уровни адипонектина были независимо связаны с госпитализацией из-за сердечной недостаточности (отношение рисков [ОР] 1,39 [95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,07–1,79], $p = 0,01$) и смертью, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОР 1,49 [95% ДИ 1,16–1,92], $p = 0,002$), высокий уровень лептина был независимо связан со смертью, имеющей отношение к сердечно-сосудистым заболеваниям (ОР 1,44 [95% ДИ 1,05–1,97], $p = 0,02$) [28].

Поскольку кардиоваскулярные события являются наиболее частой причиной увеличения смертности у больных РА [24], в литературе приводятся данные реальной клинической практики, накопленные за период с 2012 г. Так, в двух когортах больных РА, получавших или ТОФА ($n = 12852$), или иФНОα ($n = 89411$) [29], был оценен риск развития кардиоваскулярных НЯ: суммарный взвешенный риск (ОР, 95% ДИ) при сравнении ТОФА с иФНОα составил 1,01 (от 0,83 до 1,23) в когорте реальной клинической практики и 1,24 (от 0,90 до 1,69) – в когорте с данными РКИ, что близко соот-

ветствовало результатам программы ORAL (ОР: 1,33; 95% ДИ от 0,91 до 1,94). Авторы не нашли доказательств повышенного риска сердечно-сосудистых исходов при применении ТОФА у пациентов с РА, получавших лечение в реальных условиях; однако лечение ТОФА было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых исходов, хотя и статистически незначимым, у пациентов с РА, имеющих классические факторы сердечно-сосудистого риска.

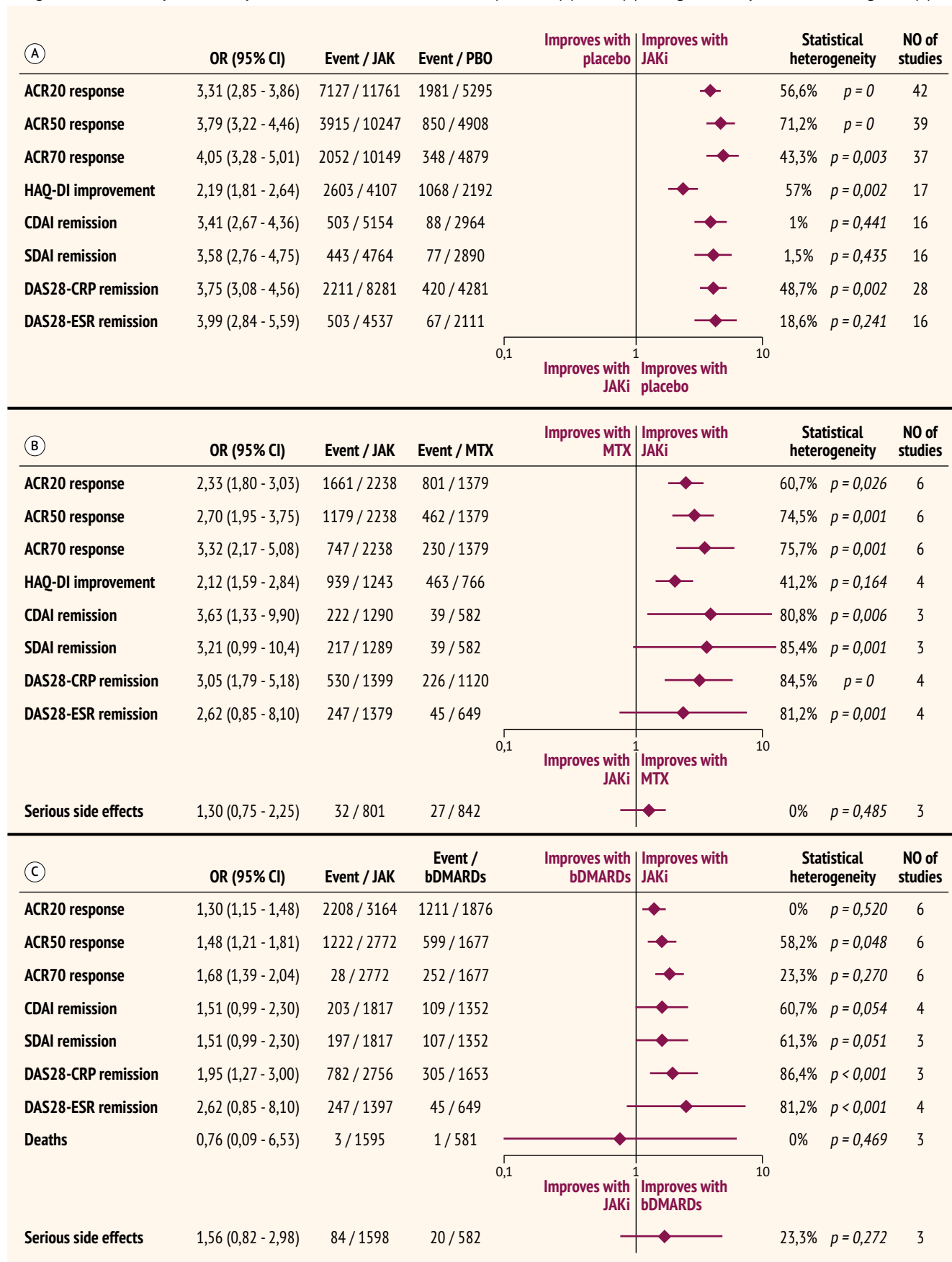
Аналогичные данные получены при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений (МАСЕ), серьезных инфекционных осложнений, опоясывающего герпеса (Herpes zoster – HZ), злокачественных новообразований и смерти и оценивались среди пациентов, получавших ТОФА или ГИБП, включенных в австралийский регистр больных РА [30]: сообщается, что в данном регистре обе когорты больных имели сходные показатели риска развития МАСЕ, серьезных инфекций, новообразований, смертности и венозных тромбоэмболий; при лечении ТОФА был выше риск развития HZ, чем у леченных ГИБП.

Сравнение двух иЯК – тофацитиниба ($n = 161$) и барицитиниба ($n = 81$) показало, что ТОФА и барицитиниб имели сопоставимые показатели устойчивой эффективности и безопасности в условиях реальной клинической практики [31].

Таким образом, кардиоваскулярная безопасность при лечении РА как ТОФА, так и другими противовоспалительными препаратами в большой степени зависит от недостаточно эффективного подавления активности воспаления, а также от демографических и анамнестических характеристик самого пациента, что следует учитывать при назначении того или иного вида терапии и, по возможности, профилактизировать. Высокая эффективность иЯК в отношении активности воспаления у больных РА доказана в масштабном метаанализе [32], включившем данные 50 РКИ по 24 135 пациентам с РА и показавшем не только достоверно большую эффективность иЯК по всем конечным точкам подавления активности болезни, чем плацебо или МТ, но и большую эффективность в отношении боли, возможности достижения 20/50/70% улучшения по критериям ACR в сравнении с ГИБП (рис. 4). Такая высокая эффективность иЯК приводит к снижению рисков развития или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. При этом, по данным метаанализа, достоверных различий в переносимости иЯК и других противовоспалительных препаратов отмечено не было. Тем не менее у больных, имеющих классические факторы риска развития сердечно-сосудистых событий, предпочтительнее использовать более низкую дозу ТОФА (5 мг дважды в день). Еще не следует забывать о хорошо известном отрицательном влиянии глюкокортикоидов (ГК) на сердечно-сосудистую систему. В последнее десятилетие в рекомендациях EULAR по ведению больных РА сделан акцент на осторожное использование ГК в качестве “bridge-therapy” в начале лечения кБПВП или при их смене и ограничение длительности их применения 3 мес. [1, 20]. Следует отметить, что возможность отмены ГК, по данным систематического обзора, легшего в основу последних рекомендаций EULAR 2022 г., зарегистрирована всего у 29,3% пациентов за 12 мес. [33]. Еще более

● **Figure 4.** Метаанализ: эффективность ингибиторов янус-киназ в сравнении с плацебо (A), MT (B) и генно-модифицированных биологических препаратов (C)

● **Figure 4.** Meta-analysis: efficacy of Janus kinase inhibitors versus placebo (A), MTX (B) and genetically modified biologicals (C)



категорично сформулированы в отношении ГК последние рекомендации ACR 2021 г. [34]: не рекомендуется (условно) краткосрочное (не более 3 мес.) использование ГК и строго не рекомендуется длительное (более 3 мес.) их использование. Минимизация применения ГК при РА – еще один фактор снижения риска кардиоваскулярных осложнений.

ДЖЕНЕРИК ТОФАЦИТИНИБА (АКСЕЛЬФАРМ) В СРАВНЕНИИ С ОРИГИНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ (ЯКВИНУС, ПФАЙЗЕР)

В РФ в 2022 г. компанией АксельФарм зарегистрирован дженерик тофацитиниба; регистрационное удостоверение № ЛП-№(001513)-(РГ-RU), форма выпуска – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5 и 10 мг. Сравнение фармакокинетики и биоэквивалентности 5 мг тофацитиниба АксельФарм с 5 мг Яквинуса (Пфайзер) проведено в рамках открытого рандомизированного перекрестного клинического исследования (протокол TOFA-AXEL-2021)¹. Данное исследование было проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическими нормами Всемирной медицинской ассоциации и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Руководства по экспертизе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (2014 г.), Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., №85) и действующим законодательством РФ и ЕАЭС. В исследование были включены 36 рандомизированных добровольца (9 мужчин и 27 женщин, средний возраст составил 30 ± 7 лет). До и после приема 1 таблетки у каждого добровольца было взято 15 образцов крови с таким интервалом, чтобы обеспечивалось получение 3 точек для фазы первоначального нарастания концентрации тофацитиниба, 3 точек – для фазы достижения максимальной концентрации и более 5 точек – для фазы снижения концентрации. Концентрация тофацитиниба в плазме определяли с использованием валидированных методов высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Безопасность препаратов оценивалась

по данным физикального обследования по изменению рутинных лабораторных обследований. Анализировалось количество добровольцев, досрочно прекративших участие в исследовании из-за развития НЯ, в т. ч. серьезных. Анализ фармакокинетических показателей не выявил статистических различий двух препаратов по параметрам AUC_{0-t} (AUC – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения) и C_{max} (максимальная концентрация препарата). При оценке безопасности серьезных НЯ выявлено не было, отмечено одно НЯ (ринорея легкой степени тяжести, что классифицировано как не связанное с приемом препарата). Таким образом, тестируемый препарат тофацитиниб (АксельФарм) в сравнении с препаратом Яквинус (Пфайзер) является биоэквивалентным и сопоставимо безопасным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие лечение больных РА ТОФА в реальной клинической практике подтвердило результаты РКИ: быстрое развитие противовоспалительного эффекта, выраженный анальгетический эффект в первые дни лечения, устойчивость достигнутого улучшения. В целом переносимость препарата соответствует другим лекарственным средствам, ингибирующим интерлейкин-6. Однако в группе больных старшего возраста, имеющих хотя бы один фактор сердечно-сосудистого риска, было получено некоторое увеличение риска сердечно-сосудистых НЯ на фоне ТОФА по сравнению с иФНОα. В этой связи в рекомендациях EULAR 2022 г. привлечено внимание клиницистов к тщательной оценке анамнеза пациента, учету возможных классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным большинства РКИ и данным реальной практики, ТОФА в отношении этих НЯ сопоставим с другими препаратами, используемыми на второй фазе лечения больных РА. Регистрация биоэквивалентного и сопоставимого по безопасности дженерика тофацитиниба позволит увеличить доступность препарата для больных не только РА. Препарат тофацитиниб АксельФарм зарегистрирован и для ПСА, анкилозирующего спондилита, бляшечного псориаза, ЯК и полиартикулярного ювенильного артрита. 

Поступила / Received 19.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

¹ Отчет о результатах клинического исследования. Протокол TOFA-AXEL-2021 «Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Тофацитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (ООО АксельФарм, Россия) и Яквинус, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (Пфайзер Инк, США)». 2021. Режим доступа: <https://clineline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/289-08.06.2021.html?ysclid=libld4zd2y72561038>.

Список литературы / References

- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
- van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., García Meijide J.A., Wagner S. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
- van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27(1):261–263. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10648051>.
- van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R., Keystone E., Kremer J., Zerbini C. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–570. <https://doi.org/10.1002/art.37816>.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Schulze-Koops H., Connell C.A., Bradley J.D. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495–507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- Kremer J., Li Z.G., Hall S., Fleischmann R., Genovese M., Martin-Mola E. et al. Tofacitinib in combination with nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253–261. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006>.
- Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., Wollenhaupt J., Zerbini C., Benda B. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate

- in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451–460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61424-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61424-X).
9. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., Gruben D. et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–2386. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310476>.
 10. Каратеев А.Е., Погочева Е.Ю., Амирджапова В.Н., Филатова Е.С., Лила А.М., Мазуров В.И. и др. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;4(4):394–400. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
 11. Каратеев А.Е., Погочева Е.Ю., Амирджапова В.Н., Филатова Е.С., Лила А.М., Мазуров В.И. et al. Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;4(4):394–400. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
 12. Авдеева А.С., Мисиюк А.С., Сатыбалдыев А.М., Лукина Г.В., Сороцкая В.Н., Жилев Е.В. и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;3(3):262–267. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2891>.
 13. Avdeeva A.S., Misiyuk A.S., Satybaldyev A.M., Lukina G.V., Sorotskaya V.N., Zhilyaev E.V. et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;3(3):262–267. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2891>.
 14. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукowa И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2018;2(2):152–156. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2519>.
 15. Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;2(2):152–156. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2519>.
 16. Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K. et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>.
 17. Pope J.E., Keystone E., Jamal S., Wang L., Fallon L., Woolcott J. et al. Persistence of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-Label, Long-Term Extension Studies up to 9.5 Years. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(2):73–82. <https://doi.org/10.1002/acr2.1010>.
 18. Ahadieh S., Checchio T., Tensfeldt T., French J., Krishnaswami S., Riese R. et al. Meta-Analysis of Malignancies, Serious Infections, and Serious Adverse Events with Tofacitinib or Biologic Treatment in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthr Rheum*. 2012;64(S10):S726. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/meta-analysis-of-malignancies-serious-infections-and-serious-adverse-events-with-tofacitinib-or-biologic-treatment-in-rheumatoid-arthritis-clinical-trials>.
 19. Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X., Curtis J.R., Lee E.B., Nash P. et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253–1262. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210457>.
 20. Чичасова Н.В., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения. *Медицинский совет*. 2022;2(1):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
 21. Chichasova N.V., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;2(1):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
 22. Charles-Schoeman C., Wicker P., Sechtem U., Gonzalez-Gay M.A., Wood S., Boy M. et al. THU0136 Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib (CP-690,550), a novel, oral jak inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl. 3):201. Available at: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/71/Suppl_3/201.full.pdf.
 23. Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H., Soma K., Hwang L.J., Boy M.G. et al. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1450–1459. <https://doi.org/10.1002/art.40911>.
 24. Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., Koch G.G., Fleischmann R., Rivas J.L. et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316–326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>.
 25. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., Kerschbaumer A., Sepriano A., Aletaha D. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
 26. Huang S., Cai T., Weber B.N., He Z., Dahal K.P., Hong C. et al. Association Between Inflammation, Incident Heart Failure, and Heart Failure Subtypes in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(5):1036–1045. <https://doi.org/10.1002/acr.24804>.
 27. Biskup M., Biskup W., Majdan M., Targońska-Stepniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. *Rheumatol Int*. 2018;38(7):1207–1215. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4053-x>.
 28. Farhat H., Irfan H., Muthiah K., Pallipamu N., Taheri S., Thiagaraj S.S. et al. Increased Risk of Cardiovascular Diseases in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(12):e32308. <https://doi.org/10.7759/cureus.32308>.
 29. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D. et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1042–1055. <https://doi.org/10.1002/art.40841>.
 30. Ungprasert P., Srivali N., Wijarnpreecha K., Charoenpong P., Knight E.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):736–742. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu408>.
 31. Dikranian A.H., Gonzalez-Gay M.A., Wellborne F., Alvaro-Gracia J.M., Takiya L., Stockert L. et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by baseline body mass index: an analysis of pooled data from phase 3 studies. *RMD Open*. 2022;8(1):e002103. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002103>.
 32. Federico L.E., Johnson T.M., England B.R., Wysham K.D., George M.D., Sauer B. et al. Circulating Adipokines and Associations With Incident Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(4):768–777. <https://doi.org/10.1002/acr.24885>.
 33. Khosrow-Khavar F., Kim S.C., Lee H., Lee S.B., Desai R.J. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):798–804. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221915>.
 34. Kremer J.M., Bingham C.O. 3rd, Cappelli L.C., Greenberg J.D., Madsen A.M., Geier J. et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(3):173–184. <https://doi.org/10.1002/acr2.11232>.
 35. Iwamoto N., Sato S., Kurushima S., Michitsugu T., Nishihata S., Okamoto M. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):197. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02582-z>.
 36. Tóth L., Juhász M.F., Szabó L., Abada A., Kiss F., Hegyi P. et al. Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1246. <https://doi.org/10.3390/ijms23031246>.
 37. Bergstra S.A., Sepriano A., Kerschbaumer A., van der Heijde D., Caporali R., Edwards C.J. et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81–94. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223358>.
 38. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T., Carandang K. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108–1123. <https://doi.org/10.1002/art.41752>.

Информация об авторах:

Чичасова Наталья Владимировна, д.м.н., старший преподаватель учебно-методического отдела, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; профессор кафедры ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedarheum@yandex.ru

Лила Александр Михайлович, д.м.н., директор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; заведующий кафедрой ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sokrat@iramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Educational and Methodological Department, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, Dr. Sci. (Med.), Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sokrat@iramn.ru

Некоторые аспекты противовоспалительной терапии остеоартрита

Ю.С. Филатова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

И.Н. Соловьев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

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

² ООО «Центр диагностики и профилактики плюс»; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Статья посвящена обсуждению вопросов терапии остеоартрита (ОА) как одного из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, приводящих к инвалидизации людей трудоспособного возраста. В статье приведены рекомендации ведущих мировых сообществ (EULAR, ARC OARSI) и заключение резолюции консенсуса экспертов РФ по диагностике и лечению остеоартрита 2022 г. Делая акцент на современных концепциях патогенеза, авторы также обращают внимание на боль и механизмы ее формирования при ОА. Отображены данные исследований и метаанализов, демонстрирующие эффективность НПВП при болях, связанных с ОА, приводятся данные эффективности и безопасности нимесулида, а также его дополнительные свойства, такие как ингибирование пролиферации раковых клеток, нейропротективный и гастропротективный эффекты. В статье приведены заключения консенсусных совещаний 2005 г. и 2014 г., целью которых было обеспечение непрерывной и актуальной оценки клинического профиля и профиля безопасности нимесулида (2005 г.), и ознакомление с современным состоянием патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на нимесулид (2014 г.). Кроме того, отображены данные безопасности и эффективности нимесулида в терапии ОА в сравнении с такими препаратами, как диклофенак, напроксен и ибупрофен. Одним из малоизученных аспектов терапии боли является предпочтение пациента. Именно поэтому авторы приводят в статье данные исследований эффективности различных форм НПВП и предпочтений пациентов и делают вывод, что наиболее приемлемым с точки зрения эффективности, безопасности, скорости наступления эффекта, а также предпочтений пациентов является нимесулид в виде гранул для приготовления раствора.

Ключевые слова: остеоартрит, боль при остеоартрите, терапия остеоартрита, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Для цитирования: Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Некоторые аспекты противовоспалительной терапии остеоартрита. *Медицинский совет.* 2023;17(13):157–164. <https://doi.org/10.21518/ms2023-251>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis

Yulia S. Filatova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

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

² "Center for diagnostics and prevention plus" LLC; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia

Abstract

In the article, the authors discuss the therapy of OA as one of the common diseases of the musculoskeletal system, which leads to disability of people of working age. Focusing on modern concepts of pathogenesis, the article draws attention to pain and the mechanisms of its formation in OA. The recommendations of the world's leading communities (EULAR, ARC OARSI) and the conclusions of the consensus resolution of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis 2022 are also given. The article draws attention to some aspects of pain therapy. The data of studies and meta-analyses demonstrating the effectiveness of NSAIDs in pain associated with OA are presented. Among the variety of NSAIDs, the article provides data on the efficacy and safety of nimesulide, as well as its additional properties such as inhibition of cancer cell proliferation, neuroprotective and gastroprotective effects. The conclusions of the consensus meetings of 2005, the purpose of which was to provide a continuous and up-to-date assessment of the clinical profile and safety profile of nimesulide, and 2014, the purpose of which was to familiarize with the current state of pathophysiology and treatment of acute pain with a special focus on nimesulide, are presented. The article also provides data on the safety and efficacy of nimesulide in the treatment of OA in comparison with drugs such as diclofenac, naproxen and ibuprofen. One of the little-studied aspects of pain therapy is the patient's preference. The article presents data from studies of the effectiveness of various forms of NSAIDs and patient preferences in therapy. The authors of the article conclude that the most acceptable from the point of view of efficacy, safety, the rate of onset of the effect, as well as the preferences of patients is nimesulide in the form of granules for the preparation of a solution.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis pain, osteoarthritis therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

For citation: Filatova Yu.S., Soloviev I.N. Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):157–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-251>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – это дегенеративное заболевание суставов, одним из главных симптомов которого является боль [1]. По данным последних эпидемиологических исследований, общая заболеваемость ОА, по сравнению с 1990 г., выросла на 102% в 2017 г. [2] и на 113,25% – в 2019 г. [3]. Таким образом, ОА становится все более распространенным заболеванием в мире, оказывающим влияние на основные показатели здоровья. В последние годы появляется все больше доказательств, что ожирение и травмы суставов являются ведущими факторами риска возникновения ОА. Именно поэтому необходимо предпринимать определенные меры для снижения подобных рисков как на клиническом уровне, так и на уровне общественного здравоохранения [4].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОАРТРИТА

В настоящее время изменился взгляд на проблему патогенеза ОА. Если раньше остеоартрит рассматривался как заболевание, связанное со старением, то теперь ОА все чаще характеризуется как комплексный воспалительный и метаболический синдром, поражающий всю ткань сустава [5, 6]. Суставной хрящ при ОА претерпевает наиболее значительные изменения. Хондроциты в разрушающемся суставном хряще подвергаются более активной гибели клеток, чем в нормальном суставном хряще, что приводит к синовиту, который способствует выработке металлопротеиназ и факторов воспаления, синовиальному ангиогенезу, что еще больше усугубляет разрушение хряща [7]. Кроме того, большое значение имеет локальное воспаление, а ключевая роль в патогенезе ОА отводится дисбалансу цитокинов в пользу провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (IL)-1 и IL-6, запускающих порочный круг, приводящий к активации катаболических ферментов и дезинтеграноподобной металлопротеиназы с тромбоспондиновым мотивом (ADAMTS), и, как результат, к повреждению хряща [5, 8]. Боль при ОА является основным симптомом заболевания, но ее настоящая причина неизвестна. Несмотря на то что отличительной патологией ОА является поражение суставного хряща, в нем отсутствуют нервы и кровеносные сосуды, таким образом, хрящ не может непосредственно вызывать боль при ОА [9]. Однако окружающие сустав ткани, включая синовиальную оболочку, связки, капсулу сустава и субхондральную кость, в высокой степени иннервируются богатыми сенсорными и симпатическими нервами и могут быть источником ноцицептивной боли. Тем не менее исследования показали, что боль при ОА связана с синовитом [10]. Остеокласты также индуцируют иннервацию чувствительного нерва

в субхондральной кости, что тоже является причиной боли при ОА [11, 12]. Кроме того, дефекты хряща и микротрещины субхондральной кости, синовит, образование остеофитов и внутрикостная гипертензия связаны с болью при ОА [13, 14]. Нервные окончания ноцицепторов являются ключевыми молекулярными преобразователями этих стимулов, которые экспрессируют различные ионные каналы. Таким образом, сенсibilизация нервов является одной из составляющей процесса передачи боли у пациентов с ОА, которая может способствовать диссонансу между болью и патологией суставов [15].

ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Современные подходы к лечению, направленные на облегчение боли и восстановление двигательной функции, включают фармакотерапию, немедикаментозное лечение, обучение пациентов [16]. На ранних этапах заболевания ведущую роль играют немедикаментозные методы лечения (обучение, лечебная физкультура, ортезирование). На этапах прогрессирования заболевания показана фармакотерапия для облегчения боли, улучшения функции сустава и качества жизни, а на более поздних стадиях возникает необходимость в эндопротезировании, являющемся наиболее эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией ОА [17]. Недостатком медикаментозной терапии можно назвать то, что пациентам необходимо длительное время принимать препараты, представляющие высокий риск для желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [18]. Хотя хирургическое лечение может значительно улучшить функцию суставов, но послеоперационные осложнения, а также травматические повреждения, вызванные хирургическим вмешательством, все еще вызывают озабоченность. В связи с этим терапевтический принцип терапии ОА сместился на раннюю терапию и профилактику [19]. А учитывая высокую частоту коморбидности у пациентов с ОА, особое внимание должно быть уделено безопасности назначаемой терапии [20].

НПВП В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА

Основной целью фармакологической терапии ОА является облегчение симптомов заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто назначаемыми препаратами этой категории. НПВП обычно рекомендуются для лечения ОА (местные и пероральные НПВП при ОА коленного сустава; пероральные НПВП при ОА тазобедренного сустава) из-за их документально подтвержденной эффективности, с некоторыми оговорками в отношении пероральных НПВП

из-за их потенциального развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Рекомендации Американского колледжа ревматологии (ACR) настоятельно советуют применение пероральных и местных НПВП в качестве начальной фармакологической терапии [21]. Рекомендации Европейской лиги борьбы с ревматизмом (EULAR) советуют применение НПВП после ацетаминофена, но отмечают, что пациентам с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта следует ограничить прием ЦОГ-2-селективных НПВП или неселективных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы [22]. Ацетаминофен был условно не рекомендован Международным обществом по исследованию остеоартрита (OARSI), и, подобно EULAR, даны условные рекомендации относительно применения НПВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В рекомендациях OARSI также отмечалось, что НПВП любого класса не рекомендуются пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за доказательств, связывающих применение НПВП с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [23]. А по мнению экспертов РФ по диагностике и лечению ОА, терапия НПВП находится на втором этапе алгоритма назначения лекарственной терапии. Эксперты пришли к выводу, что применение того или иного препарата также должно рассматриваться сквозь призму коморбидных заболеваний: при повышенном риске осложнений со стороны ЖКТ назначаются селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, при повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений продолжительность приема стандартных НПВП составляет не более 7 дней, а при серьезных нарушениях функции почек они вообще не рекомендованы [24].

Эффективность НПВП при болях, связанных с ОА, была продемонстрирована в нескольких метаанализах [25, 26]. Например, в одном сетевом метаанализе 76 исследований плацебо, ацетаминофена и пероральных НПВП у 58 451 пациента с ОА коленных и тазобедренных суставов большинство исследованных НПВП способствовали уменьшению боли и улучшали функцию суставов [25]. Хотя ответ варьировался в зависимости от НПВП и дозы, показатель эффективности для многих групп (особенно при более высоких дозах) превышал установленный автором порог минимальной клинически значимой разницы как для боли, так и для функции суставов [25]. Следует отметить, что многие опубликованные исследования НПВП у пациентов с ОА длятся менее 3 мес., и лишь немногие – более 6 мес., что затрудняет выводы о долгосрочной эффективности НПВП. Это отражено в рекомендациях по лечению, в которых говорится о пероральном применении НПВП в минимально возможных дозах и в кратчайшие сроки [21].

Несмотря на то что пероральные НПВП, как правило, хорошо переносятся большинством пациентов (распространенные побочные эффекты включают боль в животе/желудке, диарею, диспепсию, сыпь, тошноту и отеки), серьезные долгосрочные риски включают изъязвление

желудочно-кишечного тракта/кровотечение, сердечно-сосудистые тромботические явления и потенциальную хроническую почечную недостаточность [27, 28]. В результате все НПВП противопоказаны после операции аортокоронарного шунтирования и должны применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями желудочно-кишечного тракта или почечной недостаточностью или с риском их развития^{1,2}. Эти серьезные побочные эффекты обусловлены экспрессией ЦОГ и ролью ЦОГ-опосредованной сигнализации в различных процессах, включая выработку/защиту слизистой оболочки желудка (преимущественно ЦОГ-1), агрегацию тромбоцитов (преимущественно ЦОГ-1) и почечный гомеостаз (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) [29]. Данные побочные эффекты применимы ко всем препаратам НПВП, но предполагается, что препараты для местного применения имеют более благоприятный профиль безопасности, чем пероральные препараты, из-за локализованного применения и, как следствие, низких концентраций в сыворотке крови [30].

НИМЕСУЛИД

Нимесулид относится к классу сульфонамидов и представляет собой слабокислую молекулу ($pK_a = 6,4$). Одной из важных особенностей фармакокинетики нимесулида является его значительная биодоступность. Максимальная концентрация в плазме крови достигается за два часа, терапевтически значимая – через полчаса [31, 32]. Нимесулид – относительно селективный ингибитор ЦОГ-2: соотношение ингибируемых ЦОГ-2/ЦОГ-1 составляет 0,038 [33].

Разрешение на продажу нимесулида было получено в Италии в 1985 г. Результаты первых исследований продемонстрировали низкую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [34, 35]. Кроме того, в дальнейшем было установлено, что в отличие от других НПВП, в т. ч. селективных ЦОГ-2-ингибиторов – коксибов, нимесулид обладает дополнительными фармакологическими свойствами [36–38], такими как ингибирование пролиферации раковых клеток, нейропротективный эффект при церебральной ишемии [39].

При изучении нейропатической боли на модели животных было показано, что введение нимесулида уменьшало выраженность боли вследствие уменьшения воспаления нерва, одновременно с этим снижалась концентрация IL-6 в сыворотке крови [40]. В частности, нимесулид высокоэффективен в уменьшении ишемического повреждения головного мозга. Эта нейропротекторная эффективность была продемонстрирована на животных моделях транзиторной и постоянной фокальной ишемии головного мозга, глобальной ишемии головного мозга, эмболического инсульта и хронической гипоперфузии головного мозга. Было показано, что нимесулид уменьшает вероятность инфаркта миокарда, улучшает неврологическую функцию, уменьшает разрушение гематоэнцефалического

¹ CELEBREX® (celecoxib) US prescribing information [Internet]. New York, NY: Pfizer Inc. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020998s050lbl.pdf.
² Voltaren® (diclofenac sodium enteric-coated tablets) US prescribing information [Internet]. Parsippany, NJ: novartis Consumer Health, Inc. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019201s039s040lbl.pdf.

барьера и отек, а также уменьшает инфильтрацию лейкоцитов в ишемизированный мозг. Эти благоприятные эффекты наблюдались даже при проведении первой терапии через несколько часов после начала ишемии, демонстрируя широкий терапевтический временной интервал для нейропротекции нимесулидом. Кроме того, нимесулид обеспечивает длительную нейропротекцию [39]. Использование нимесулида у пациентов пожилого возраста продемонстрировало улучшение когнитивной функции за счет снижения трансформирующего фактора роста $\beta 1$, интерлейкинов (IL) 1β и 6 [41].

В исследовании N. Vunnam было продемонстрировано, что нимесулид усиливает TRAIL-индуцированный апоптоз в резистентных раковых клетках поджелудочной железы [42]. В ряде исследований было доказано, что нимесулид оказывает подавляющее действие на раковые клетки и антипролиферативное действие [43–45], способен ингибировать пролиферацию клеток рака легкого [46], стимулировать апоптоз в клетках рака молочной железы [47] и подавлять канцерогенез желудка, связанный с *Helicobacter pylori* [48]. Кроме того, этот НПВП может замедлять прогрессирование поражений – предшественников рака поджелудочной железы, ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз [49]. Нимесулид является селективным ингибитором ЦОГ-2, который продемонстрировал противоопухолевое действие на неопластические клетки поджелудочной железы. Этот препарат действует путем повышения уровней экспрессии PTEN и ингибирования пролиферации и апоптоза [50].

В 2008 г. H. Suleyman et al. сделали обзор литературы, в котором показано, что нимесулид, селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), отличается от других селективных ингибиторов ЦОГ-2 и классических нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Механизм противовоспалительного действия нимесулида (ингибирование медиаторов воспаления) аналогичен другим классическим НПВП, но защитный эффект нимесулида при язвах, вызванных классическими НПВП, объясняет разницу между нимесулидом и этими другими препаратами. Известно, что селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид предотвращает язвы, вызванные НПВП, в то время как целекоксиб, который является более селективным к ЦОГ-2, не смог предотвратить эти язвы. Нимесулид оказывает гастропротективное действие по совершенно другому механизму. Кроме того, в то время как селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, нимесулид не оказывает значительной кардиотоксичности. Эти данные свидетельствуют о том, что желудочно-кишечные побочные эффекты классических НПВП не могут быть связаны только с ингибированием ЦОГ-1, а также предполагают, что нимесулид является атипичным НПВП, отличающимся как от неселективных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [46].

Этот факт был подтвержден C. Mattia et al., которые в своем обзоре отмечали, что нимесулид является единственным НПВП, принадлежащим к классу арилсульфонамидов, и относится к «НПВП, предпочитаемым ЦОГ-2», поскольку, несмотря на преобладающее действие на ЦОГ-2,

оказывает сбалансированное действие на обе циклооксигеназы. Всасывание в желудочно-кишечном тракте – быстрое и полное, что объясняет короткое начало действия. Также авторы продемонстрировали, что нимесулид быстро распределяется в синовиальной жидкости, где он сохраняется дольше, чем в крови, что способствует эффективности препарата в борьбе с болью. По данным этого обзора, с точки зрения безопасности нимесулид является НПВП с меньшим риском кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта благодаря его преимущественному действию на ЦОГ-2. В отношении риска тяжелых реакций со стороны печени профиль пользы/риска нимесулида рассматривался европейскими регулирующими органами аналогично другим НПВП. Соблюдая международные рекомендации, применение нимесулида для обезболивания, как и других НПВП, следует рассматривать в качестве альтернативной терапии, когда парацетамол неэффективен или когда боль вызвана и/или поддерживается воспалительным процессом [51].

Еще в 2005 г. в Риме было проведено первое консенсусное совещание, целью которого было обеспечить непрерывную и актуальную оценку клинического профиля и профиля безопасности нимесулида и его роли в лечении воспалительной боли в свете существующих терапевтических альтернатив путем пересмотра и критического обсуждения имеющейся информации о препарате среди авторитетных экспертов в различных областях медицинской науки. Члены группы консенсусного отчета по нимесулиду (CRGN) признали, что нимесулид является НПВП, который проявляет свою анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую активность благодаря уникальным химическим и фармакокинетическим характеристикам и многофакторному механизму действия, который выходит за рамки его преимущественной ингибирующей активности в отношении фермента ЦОГ-2. Было установлено, что нимесулид по меньшей мере столь же эффективен или превосходит плацебо и другие НПВП с особенно быстрым началом обезболивающего действия. Профиль безопасности соответствует ожидаемому от данного класса препаратов с доказательствами лучшего профиля безопасности для желудочно-кишечного тракта. Основываясь на имеющихся данных, CRGN пришла к выводу, что нимесулид остается эффективным и безопасным терапевтическим средством выбора для лечения различных болезненных воспалительных состояний с быстрым проявлением анальгетической активности и общим положительным профилем пользы/риска [52].

В Вене 4 ноября 2014 г. состоялась вторая международная встреча по достижению консенсуса, целью которой было ознакомление с современным состоянием патофизиологии и лечения острой боли с особым акцентом на нимесулид. Члены этой консенсусной группы признали, что нимесулид является НПВП, высокоэффективным при лечении нескольких болезненных состояний с острым воспалительным компонентом, включая первичную дисменорею. Несмотря на опасения по поводу безопасности нимесулида, члены этой международной консенсусной группы пришли к выводу, что нимесулид при

надлежащем применении остается особенно ценным и безопасным средством для лечения ряда состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, из-за быстрого начала обезболивающего действия и положительного профиля пользы/риска, основанного на фактических данных [53].

Нимесулид активно и широко используется в терапии ОА. Его применение сопровождается низкими сердечно-сосудистыми рисками и рисками со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП. Это подтверждают данные многочисленных клинических исследований. Так, V. Fossaluzza et al. было проведено двойное слепое исследование для оценки терапевтической эффективности и переносимости нимесулида в сравнении с **напроксеном** при лечении пожилых пациентов с остеоартритом. В исследование были включены в общей сложности 40 пожилых пациенток женского пола с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов, которые получали либо 200 мг в сутки нимесулида, либо 500 мг в сутки напроксена в течение 28 дней. Оба метода лечения были очень эффективны в облегчении спонтанной боли, боли при движении, утренней скованности и подвижности суставов. Переносимость нимесулида была лучше, чем напроксена, при этом сообщалось о меньшем количестве менее серьезных побочных эффектов. Результаты этого исследования показывают, что нимесулид эффективен и хорошо переносится при лечении пожилых пациентов с остеоартритом [54]. Спустя несколько лет, эти данные подтвердились в аналогичном многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, где сравнили 2 нед. планового лечения плюс 5,5 мес. лечения по требованию у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов с умеренной или сильной болью без каких-либо серьезных сопутствующих патологий. Лечение состояло из нимесулида или напроксена. Через 2 нед. наблюдалось эквивалентное уменьшение боли при движении по сравнению с исходным уровнем в 2 группах лечения. Результаты свидетельствуют о том, что нимесулид обеспечивает такое же облегчение боли, как напроксен, при лечении ОА коленных и тазобедренных суставов и связан с меньшим количеством побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Авторы исследования пришли к выводу, что дозирование по требованию может быть эффективным и хорошо переносимым режимом приема низких доз нестероидных противовоспалительных препаратов в целом и нимесулидом в частности для поддержания контроля боли при ОА в среднесрочной перспективе [55].

В исследовании эффективности нимесулида при ОА, длительность которого составила 12 мес., препаратом сравнения был напроксен в дозе 750 мг. Была продемонстрирована эффективность обоих препаратов, хотя нимесулид показал некоторое преимущество в снижении суммарного индекса WOMAC к моменту окончания исследования. Также было отмечено, что в сравнении с напроксеном частота осложнений на фоне приема нимесулида была ниже – 54,5 и 47,5% соответственно. Исследователи пришли к выводу, что при использовании нимесулида не было выявлено серьезных кардиоваскулярных осложнений [56].

Нимесулид продемонстрировал преимущество в эффективности и безопасности в сравнении с парацетамолом в рамках российского исследования ДИНАМО. В ходе исследования в течение 1 года пациенты с ОА принимали нимесулид 100–200 мг в сутки и **парацетамол** 3 г в сутки. Нимесулид оказался значительно эффективнее [57].

W. Wober et al. провели исследование, в ходе которого 122 пациента с субакромиальным бурситом и тендинитом в течение 14 дней принимали нимесулид 200 мг в сутки или диклофенак 150 мг в сутки. При этом «хороший» или «отличный» ответ на лечение несколько чаще отмечался у лиц, принимавших нимесулид, – 82,3% в сравнении с 78,0% в группе диклофенака. Субъективная оценка переносимости использованных лекарств демонстрировала еще более значимое преимущество нимесулида: 96,8% больных оценили его переносимость как «хорошую» или «отличную», в то время как аналогичные оценки диклофенаку дали лишь 72,9% ($p < 0,05$) [58].

В 6-месячном исследовании E. Huskisson et al. нимесулид в дозе 200 мг в сутки сравнивался с **диклофенаком** в дозе 150 мг в сутки у 279 больных ОА. В данном исследовании эффективность изучаемых препаратов была сопоставима, но переносимость нимесулида была значительно лучше. Так, ЖКТ-осложнения были отмечены у 36% больных, получавших нимесулид, и у 47% принимавших диклофенак ($p < 0,05$) [59].

T. Pohjolainen et al. провели проспективное рандомизированное двойное слепое исследование применения нимесулида (100 мг 2 раза в сутки) у больных с острой неспецифической болью в нижней части спины (включено 104 пациента в возрасте 18–65 лет, получавших лечение на протяжении 10 дней) [60]. Больные группы сравнения получали **ибупрофен** по 600 мг 3 раза в сутки. Оба препарата продемонстрировали достоверно выраженный положительный эффект к окончанию курса терапии, но прием нимесулида вызывал более выраженное купирование болевого синдрома, которое сопровождалось увеличением объема движений в нижней части позвоночника и восстановлением нормальной осанки. Побочные эффекты, в т. ч. гастроинтестинальные, чаще наблюдались в группе больных, получавших ибупрофен (21%), тогда как среди принимавших нимесулид они имели место только в 13%. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о возможности и целесообразности применения нимесулида у пациентов с болью в нижней части спины и об относительной безопасности лечения.

Среди работ, подтверждающих хорошую переносимость нимесулида, следует выделить исследование F. Bradbury. Он оценил частоту ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n = 3553$), нимесулида ($n = 3807$) и ибупрофена ($n = 1470$) в реальной клинической практике. Общая частота этой патологии на фоне приема нимесулида была значительно ниже, чем при приеме диклофенака, – 12,1%, но не отличалась от таковой при использовании ибупрофена – 8,1 и 8,6% [61]. Conforti et al. провели анализ 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988–2000 гг.), связанных с приемом различных НПВП. Нимесулид становился

причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем другие НПВП. Число спонтанных сообщений о проблемах, связанных с этим препаратом, составило лишь 10,4% от их общего числа. При этом доля сообщений об осложнениях при использовании диклофенака составила 21,2%, кетопрофена – 21,7%, а пироксикама – 18,6% случаев. Таким образом, нимесулид продемонстрировал достаточно низкий риск ЖКТ-осложнений [62].

ФОРМЫ НПВП

При назначении НПВП можно выделить четыре основных критерия, которые лежат в основе выбора лекарственной формы препарата – эффективность, безопасность, удобство применения и стоимость. Эти характеристики взаимосвязаны и во многом обусловлены фармакокинетикой лекарственного препарата [63]. Многие российские врачи считают, что внутримышечное введение НПВП обеспечивает значительное преимущество в сравнении с их пероральным приемом как по низкой частоте развития побочных эффектов, так и по выраженности обезболивания. Однако это представление опровергается данными клинических исследований [64–66]. Так, имеется систематический анализ данных 26 РКИ (n = 2225), в котором сопоставлялись результаты различных способов введения НПВП: внутривенных и внутримышечных инъекций, применение ректальных свечей, а также пероральный прием этих препаратов. Показания для назначения НПВП были различны: заболевания опорно-двигательной системы, послеоперационные боли, почечная колика, дисменорея. Согласно полученным данным, существенной разницы по эффективности между различными лекарственными формами НПВП обнаружено не было [67].

Внутримышечный путь введения НПВП имеет преимущества в ургентной ситуации (например, при острых травмах и хирургических операциях), когда использование пероральных НПВП затруднено или недостаточно эффективно, в частности при наличии выраженного возбуждения, или, напротив, заторможенности пациента, а также при нарушениях функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающихся тошнотой, рвотой или парезом кишечника [68–70]. Кроме того, установлено, что парентеральное использование НПВП обеспечивает более быстрый анальгетический эффект в первые же сутки, чем их пероральный прием [71].

Сегодня терапия хронических заболеваний, в т. ч. и заболеваний опорно-двигательного аппарата, опирается не только на достижение цели (купирование болевых синдромов, стабилизация показателей), но и на качество жизни пациентов. Большое внимание в последнее время уделяется приверженности терапии пациентами и их предпочтениям [72]. Пациенты подчас предъявляют не очевидные для врача требования к препаратам, например форма и размер [73]. Назначение НПВП всегда вызывает много вопросов и страхов. Доступность медицинской информации в большинстве своем вызывает тревожное отношение к назначениям этой группы препаратов. В последние годы все большую популярность приобрета-

ют формы для приготовления суспензий. Гранулы для приготовления суспензии (препарат Нимесил) в виде светло-желтого зернистого порошка с апельсиновым запахом способствуют большей приверженности терапии со стороны пациента по сравнению с приемом таблетированных форм. Очень важным и определяющим фактором эффективности терапии является скорость достижения клинического эффекта за счет немедленного высвобождения лекарственного средства и повышения биодоступности. Так, максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема однократной дозы нимесулида (препарат Нимесил), составляющей 100 мг, достигается в среднем через два-три часа³. Таким образом, Нимесил может применяться в качестве НПВП для достижения быстрого обезболивающего эффекта, обладая при этом удобной и безопасной формой использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит – достаточно распространенная патология среди заболеваний опорно-двигательного аппарата, частота которой, по данным последних эпидемиологических исследований, постоянно растет. Патогенез боли при ОА регулярно обсуждается, и, опираясь на данные исследований последних лет, можно говорить о том, что большая роль в этом процессе отведена воспалению и нервной сенсibilизации. В настоящее время терапия ОА регламентируется клиническими рекомендациями нескольких ассоциаций, в каждой из которых отдельное место отведено назначению НПВП как препаратов, купирующих основной симптом заболевания, – боль. Среди огромного ассортимента международных непатентованных наименований этой группы особое место занимает нимесулид как относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, обладающий дополнительными фармакологическими свойствами: ингибирование пролиферации раковых клеток, нейропротективный и гастропротективный эффект. Именно нейропротективное свойство нимесулида может оказать большое влияние на купирование боли при ОА. Согласно данным приведенных клинических исследований, можно сделать вывод о его безопасности и эффективности в сравнении с другими НПВП, такими как ибупрофен, напроксен и диклофенак. Учитывая современные тенденции в медицине на пациент-ориентированный подход, в котором учитываются предпочтения пациентов, наиболее оптимальная форма нимесулида – гранулы для приготовления порошка, представленные на отечественном фармацевтическом рынке в виде препарата Нимесил. Таким образом, использование нимесила в терапии ОА может способствовать не только эффективной терапии и приверженности к ней пациентов, но и ряду дополнительных специфических эффектов, свойственных этому препарату. 

Поступила / Received 16.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2023

Принята в печать / Accepted 11.07.2023

³ Нимесил. Официальная инструкция. Режим доступа: <http://www.berlin-chemie.ru/preparats/nimesil/0.html>.

Список литературы / References

- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182): 1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
- Quicke J.G., Conaghan P.G., Corp N., Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):196–206. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.003>.
- Long H., Liu Q., Yin H., Wang K., Diao N., Zhang Y. et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1172–1183. <https://doi.org/10.1002/art.42089>.
- Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):184–195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>.
- Molnar V., Matišić V., Kodvanj I., Bjelica R., Jeleč Ž., Hudetz D. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9208. <https://doi.org/10.3390/ijms22179208>.
- Fioravanti A., Tenti S., Cheleschi S. Editorial: Year 2020: New Trends in Pharmacological Treatments for Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2022;13:892934. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892934>.
- Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*. 2020;104(2):293–311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>.
- Fioravanti A., Tenti S., McAllister M., Chemaly M., Eakin A., McLaughlin J. et al. Exploring the Involvement of NLRP3 and IL-1 β in Osteoarthritis of the Hand: Results from a Pilot Study. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:2363460. <https://doi.org/10.1155/2019/2363460>.
- Salaffi F., Ciapetti A., Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: A pathophysiological review. *Reumatismo*. 2014;66(1):57–71. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.766>.
- Zhang Y., Nevitt M., Niu J., Lewis C., Torner J., Guermazi A. et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):691–699. <https://doi.org/10.1002/art.30148>.
- Morgan M., Thai J., Nazemian V., Song R., Ivanusic JJ. Changes to the activity and sensitivity of nerves innervating subchondral bone contribute to pain in late-stage osteoarthritis. *Pain*. 2022;163(2):390–402. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002355>.
- Zhu S., Zhu J., Zhen G., Hu Y., An S., Li Y. et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1076–1093. <https://doi.org/10.1172/JCI121561>.
- Belluzzi E., Stocco E., Pozzuoli A., Granzotto M., Porzionato A., Vettor R. et al. Contribution of infrapatellar fat pad and synovial membrane to knee osteoarthritis pain. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6390182. <https://doi.org/10.1155/2019/6390182>.
- Belluzzi E., Macchi V., Fontanella C.G., Carniel E.L., Olivetto E., Filardo G. et al. Infrapatellar fat pad gene expression and protein production in patients with and without osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6016. <https://doi.org/10.3390/ijms21176016>.
- Yu H., Huang T., Lu W.W., Tong L., Chen D. Osteoarthritis Pain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4642. <https://doi.org/10.3390/ijms23094642>.
- Yao Q., Wu X., Tao C., Gong W., Chen M., Qu M. et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w>.
- Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>.
- Richard M.J., Driban J.B., McAlindon T.E. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(4):458–466. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>.
- Oo W.M., Yu S.P., Daniel M.S., Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23(4):331–347. <https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1547706>.
- Филатова Ю.С., Ильин М.В., Соловьев И.Н. Остеоартрит: современные возможности терапии. *Амбулаторная хирургия*. 2022;1(1):60–67. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67>.
- Filatova Yu.S., Ilyin M.V., Soloviev I.N. Osteoarthritis: modern possibilities of therapy. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;1(1):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67>.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedziel K.S., Greibrokk E. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K. et al. OARS1 guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
- Лила А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Загородный Н.В., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. *Современная ревматология*. 2022;6(1):106–116. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-106-116>.
- Lila A.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Zagorodny N.V., Alekseeva L.I., Chichasova N.V. et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;6(1):106–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-106-116>.
- da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21–e33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
- Osani M.C., Vaysbrot E.E., Zhou M., McAlindon T.E., Bannuru R.R. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):641–651. <https://doi.org/10.1002/acr.23884>.
- Ton J., Perry D., Thomas B., Allan G.M., Lindblad A.J., McCormack J. et al. PEER umbrella systematic review of systematic reviews: Management of osteoarthritis in primary care. *Can Fam Physician*. 2020;66(3):e89–e98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165479>.
- Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.
- Sostres C., Gargallo C.J., Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;(Suppl. 3):S3. <https://doi.org/10.1186/ar4175>.
- Honvo G., Leclercq V., Geerinck A., Thomas T., Veronese N., Charles A. et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(1):45–64. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00661-0>.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *ПМЖ*. 2001;15(1): 636–638. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_i_perenosimosty_nesteroidnogo_protivovospalitel'nogo_preparata_Nimesulid_novye_dannye/#.
- Nasonov E.L. Efficacy and tolerability of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Nimesulide: new data. *RMJ*. 2001;15(1):636–638. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Effektivnosty_i_perenosimosty_nesteroidnogo_protivovospalitel'nogo_preparata_Nimesulid_novye_dannye/#.
- Camu F., Shi L., Vanlersberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drugs*. 2003;63(1):1–7. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363001-00002>.
- Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.A. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(13):7563–7568. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7563>.
- Magni E. The effect of nimesulide on prostanoic acid formation. *Drugs*. 1993;46(1):10–14. <https://doi.org/10.2165/00003495-19930461-00004>.
- Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994;48(3):431–454. <https://doi.org/10.2165/00003495-19930461-00004>.
- Shaik M.S., Chatterjee A., Singh M. Effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, nimesulide, on the growth of lung tumors and their expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(4):1521–1529. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-0902-03>.
- Liang M., Yang H., Fu J. Nimesulide inhibits IFN γ -induced programmed death-1-ligand 1 surface expression in breast cancer cells by COX-2 and PGE2 independent mechanisms. *Cancer Lett*. 2009;276(1): 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.10.028>.
- Afzal M., Bhardwaj D.P., Khan R., Kazmi I., Saleem S., Al-Abbasi F.A., Anwar F. Antineoplastic influence of nimesulide in chemically induced hepatocellular carcinoma by inhibition of DNA synthesis. *Inflammopharmacology*. 2019;27(1):89–98. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0481-1>.
- Candelario-Jalil E. Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: new experimental evidences. *Pharmacol Res*. 2008;57(4):266–273. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.03.003>.
- Zanjani T.M., Sabetkasaei M., Karimian B., Labibi F., Farokhi B., Mossafa N. The attenuation of pain behaviour and serum interleukin-6 concentration by nimesulide in a rat model of neuropathic pain. *Scand J Pain*. 2010;1(4):229–234. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2010.08.003>.
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Когнитивно-цитокиновый эффект нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии больных пожилого возраста с остеоартрозом. *Успехи геронтологии*. 2017;3(3):381–389. Режим доступа: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-03.pdf.
- Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L. Cognitive-cytokine effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the therapy of elderly patients with osteoarthritis. *Advances in Gerontology*. 2017;3(3):381–389. (In Russ.) Available at: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-03.pdf.
- Vunnam N., Young M.C., Liao E.E., Lo C.H., Huber E., Been M. et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, sensitizes pancreatic cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by promoting DR5 clustering. *Cancer Biol Ther*. 2023;24(1):2176692. <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2176692>.

43. Catarro M., Serrano J.L., Ramos S.S., Silvestre S., Almeida P. Nimesulide Analogues: From Anti-Inflammatory to Antitumor Agents. *Bioorg Chem.* 2019;88:102966. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102966>.
44. Caiazza E., Ialenti A., Cicala C. The Relatively Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Nimesulide: What's Going on? *Eur J Pharmacol.* 2019;848:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>.
45. Uram L., Filipowicz-Rachwał A., Misiorek M., Winiarz A., Watajtyś-Rode E., Wołowicz S. Synthesis and Different Effects of Biotinylated PAMAM G3 Dendrimer Substituted With Nimesulide in Human Normal Fibroblasts and Squamous Carcinoma Cells. *Biomolecules.* 2019;9(9):437. <https://doi.org/10.3390/biom9090437>.
46. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a Selective COX-2 Inhibitory, Atypical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug. *Curr Med Chem.* 2008;15(3):278–283. <https://doi.org/10.2174/092986708783497247>.
47. Sengel-Turk C.T., Hascicek C., Bakar F., Simsek E. Comparative Evaluation of Nimesulide-Loaded Nanoparticles for Anticancer Activity Against Breast Cancer Cells. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(2):393–403. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0514-2>.
48. Nam K.T., Hahn K.B., Oh S.Y., Yeo M., Han S.U., Ahn B. et al. The Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Nimesulide Prevents Helicobacter Pylori-Associated Gastric Cancer Development in a Mouse Model. *Clin Cancer Res.* 2004;10(23):8105–8113. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0896>.
49. Chu M., Wang T., Sun A., Chen Y. Nimesulide Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Pancreatic Cancer Cells by Enhancing Expression of PTEN. *Exp Ther Med.* 2018;16(1):370–376. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6191>.
50. Ferreira R.G., Narvaez L.E.M., Espindola K.M.M., Rosario A.C.R.S., Lima W.G.N., Monteiro M.C. Can Nimesulide Nanoparticles Be a Therapeutic Strategy for the Inhibition of the KRAS/PTEN Signaling Pathway in Pancreatic Cancer? *Front Oncol.* 2021;11:594917. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.594917>.
51. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010;101(4):285–293. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030939>.
52. Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1161–1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>.
53. 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>.
54. Fossaluza V., Montagnani G. Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis: double-blind trial versus naproxen. *J Int Med Res.* 1989;17(3):295–303. <https://doi.org/10.1177/030006058901700313>.
55. Fioravanti A., Storri L., Di Martino S., Bisogno S., Oldani V., Scotti A., Marcolongo R. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. *Clin Ther.* 2002;24(4):504–519. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)85127-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)85127-x).
56. Kriegl W., Korff K.J., Ehrlich J.C., Lehnhardt K., Macciocchi A., Moresino C., Pawlowski C. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001;55(8):510–514. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11695069>.
57. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Шарапова 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;4(4):64–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20343992>.
- 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;4(4):64–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20343992>.
58. Wober W., Rahlfs V.W., Büchl N., Grässle A., Macciocchi A. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract.* 1998;52(3):169–175. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9684433/>.
59. Huskisson E.C., Macciocchi A., Rahlfs V., Bernstein R.M., Bremner A.D., Doyle D.V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: An active controlled equivalence study. *Curr Ther Res.* 1999;60:253–265. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(99\)80002-2](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(99)80002-2).
60. 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.* 2000;25(12):1579–1585. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
61. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract.* 2004;144(27–32). https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2004.027_e.x.
62. 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>.
63. Данилов А.Б. Алгоритм выбора лекарственной формы нестероидного противовоспалительного препарата. *Лечащий врач.* 2010;(7):74. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081982>.
- Danilov A.B. Algorithm for choosing the dosage form of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Lechaschi Vrach.* 2010;(7):74. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/07/15081982>.
64. Combe B., Véllicitat P., Garzón N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res.* 2001;50(1):10–16. <https://doi.org/10.1007/PL00022374>.
65. Neighbor M.L., Puntillo K.A. Intramuscular ketorolac vs oral ibuprofen in emergency department patients with acute pain. *Acad Emerg Med.* 1998;5(2):92–93. <https://doi.org/10.1007/PL00022374>.
66. Shrestha M., Morgan D.L., Moreden J.M., Singh R., Nelson M., Hayes J.E. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann Emerg Med.* 1995;26(6):682–686. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(95\)70037-4](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(95)70037-4).
67. Tramèr M.R., Williams J.E., Carroll D., Wiffen P.J., Moore R.A., McQuay H.J. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(1):71–79. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x>.
68. Atkinson T.J., Fudin J. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(2):219–231. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.002>.
69. Gupta A., Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(11):62. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0591-7>.
70. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Fam Physician.* 2009;79(4):297–300. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19235496>.
71. Dougados M., Listrat V., Duchesne L., Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992;59(11):769–773. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1306600>.
72. Kim C., Armstrong M.J., Berta W.B., Gagliardi A.R. How to identify, incorporate and report patient preferences in clinical guidelines: A scoping review. *Health Expect.* 2020;23(5):1028–1036. <https://doi.org/10.1111/hex.13099>.
73. Дмитриева Е.В., Егорова С.Н. Твердые пероральные лекарственные формы: изучение потребительских предпочтений пациентов (на примере антигипертензивных препаратов). *Медицинский альманах.* 2010;(4):67–70. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15321050>.
- Dmitrieva E.V., Egorova S.N. Hard peroral medical forms: the study of consumer preferences of patients (by the example of antihypertensive preparations). *Medical Almanac.* 2010;(4):67–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15321050>.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог, ООО «Центр диагностики и профилактики плюс»; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; y.s.filatova@mail.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач – травматолог-ортопед, ООО «Центр диагностики и профилактики плюс»; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33; giper75@mail.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov of the Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Rheumatologist, "Center for diagnostics and prevention plus" LLC; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovoyov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Orthopedic Traumatologist, "Center for diagnostics and prevention plus" LLC; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; giper75@mail.ru

Повышение качества жизни больных гонартрозом при использовании в терапии протеза синовиальной жидкости отечественного производства

Л.Е. Сивордова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Е.В. Папичев, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, e_papichev@mail.ru

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2

Резюме

Введение. Остеоартроз (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, сопровождающееся болевым синдромом и ограничивающее подвижность пациентов. Функциональные ограничения, хронический болевой синдром ухудшают качество жизни (КЖ) при ОА суставов нижних конечностей. КЖ значимо зависит от эффективности и методов лечения боли, коррекции функциональных нарушений.

Цель. Оценить динамику КЖ больных гонартрозом на фоне применения высокотехнологичного протеза синовиальной жидкости – гиалуроната натрия отечественного производства.

Материалы и методы. Группа исследования – 50 пациентов, получавших внутрисуставные (в/с) инъекции гиалуроната натрия отечественного производства (ООО «Ингал», Россия). Группа сравнения – 30 пациентов, которые получали препараты симптоматических лекарственных средств замедленного действия (SYSADOA) в/с – биоактивный концентрат мелкой морской рыбы по 2 мл №5. Группа контроля – 100 пациентов, получавших препараты SYSADOA внутримышечно (в/м) по 1 мл №20. Программа исследования: 12 мес., 6 визитов с проспективным контролем качества жизни пациентов по SF-36 по сравнению с исходными данными.

Результаты. На момент включения пациенты имели схожий уровень физического и психического компонентов здоровья, которые статистически достоверно не различались ($p = 0,369$ и $p = 0,089$). Группа исследования продемонстрировала лучшую динамику физического и психического компонентов здоровья. Терапия была эффективна во всех группах: у большинства пациентов отмечалось статистически значимое снижение болевого синдрома, повышение КЖ. Группы достоверно отличались по скорости достижения эффекта обезболивания, выраженности снижения боли и длительности сохранения эффекта лечения.

Выводы. Спектр побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не позволяет использовать их для купирования боли неограниченное время. SYSADOA при прогрессировании ОА становятся менее эффективными, чем на ранних стадиях заболевания. Положительный клинический эффект от внутрисуставного введения растворов гиалуроната натрия наступает быстрее, сохраняется дольше, чем при использовании SYSADOA.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, качество жизни, болевой синдром в коленных суставах, внутрисуставное введение, протез синовиальной жидкости, гиалуронат натрия, Рипарт®

Для цитирования: Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Повышение качества жизни больных гонартрозом при использовании в терапии протеза синовиальной жидкости отечественного производства. *Медицинский совет.* 2023;17(13):166–174. <https://doi.org/10.21518/ms2023-256>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of the quality of life of patients with gonarthrosis treated with a prosthesis of synovial fluid of domestic production

Larissa E. Sivordova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, e_papichev@mail.ru

Yuri R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavodovskii, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive disease of the joints, accompanied with pain, which limits the mobility of patients. Functional limitations, chronic pain syndrome worsen the quality of life (QoL) in OA of the joints of the lower extremities. QoL significantly depends on the effectiveness and methods of pain treatment, correction of functional disorders.

Aim. Evaluation of the dynamics of QoL in patients with gonarthrosis treated with a high-tech synovial fluid prosthesis – sodium hyaluronate, domestic production.

Materials and methods. The study group consisted of 50 patients who received intra-articular (IA) injections of domestically produced sodium hyaluronate (ООО Ингал, Russia). Comparison group – 30 patients treated with 2 ml of symptomatic drugs of delayed action (SYSADOA) (bioactive concentrate of small marine fish) administered IA No. 5. Control group – 100 patients treated with a 1 ml of SYSADOA drugs administered intramuscularly (IM) No. 20. Study program: 12 months, 6 visits with prospective monitoring of the quality of life of patients according to SF-36 compared with baseline data.

Results. At the time of inclusion, patients had a similar level of physical and mental health components, which did not differ statistically significantly ($p = 0.369$ and $p = 0.089$). The study group demonstrated the best dynamics of the physical and mental components of health. The therapy was effective in all groups: most patients showed a statistically significant decrease in pain syndrome, an increase in QoL. The groups differed significantly in the speed of achieving the effect of pain relief, the severity of pain reduction and the duration of the effect of treatment.

Conclusions. The spectrum of side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) does not allow their use for pain relief indefinitely. SYSADOAs become less effective in the progression of OA than in the early stages of the disease. The positive clinical effect of intra-articular injection of sodium hyaluronate solutions occurs faster and lasts longer than when using SYSADOA.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, pain in the knee joints, quality of life, intra-articular injection, innovative synovial fluid prosthesis, sodium hyaluronate, Ripart®

For citation: Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Zavodovskii B.V. Assessment of the quality of life of patients with gonarthrosis treated with a prosthesis of synovial fluid of domestic production. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):166–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-256>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания костно-мышечной системы (КМС) к 2020 г. занимали третье место (44 429 471 день в году) среди причин временной нетрудоспособности по числу дней временной нетрудоспособности в Российской Федерации. Первое и второе места – болезни органов дыхания (123 881 555) и отпуск по беременности и родам (109 276 521). Необходимо отметить, что значительная часть пациентов с остеоартрозом (ОА) представлена лицами старшей возрастной группы. По данным Росстата², доля заболеваний КМС (33,6 тыс. человек/2,9 на 10 тыс. человек) в структуре инвалидности по лицам, впервые признанным инвалидами, занимает третье место после злокачественных новообразований (196,5/16,9) и болезней системы кровообращения (166,6 тыс. человек/14,4 на 10 тыс. человек). По данным на 2019 г., доля заболеваний КМС в структуре повторной инвалидности также занимала третье место (73,769/7,0%/6,3 на 10 тыс.).

Понятия временной нетрудоспособности и инвалидности тесно связаны с понятием качества жизни (КЖ). При этом КЖ – сложное междисциплинарное многомерное и неоднозначное понятие. Качество жизни человека (индивида или социума) – это оценочная категория жизни человека, обобщенно характеризующая параметры всех составляющих его жизни: жизненного потенциала, жизнедеятельности и условий жизнедеятельности (инструментов, ресурсов и среды) по отношению к некоторому объективному или субъективному эталону [1, 2]. КЖ, связанное со здоровьем, является важным

индикатором психологического бремени болезни; в сфере здравоохранения охватывает эмоциональное, физическое, материальное и социальное благополучие¹.

Основная часть больных с заболеваниями КМС страдает невоспалительными заболеваниями суставов, тогда как на долю воспалительных болезней суставов, позвоночника и соединительной ткани приходится около 30% всех болезней КМС [3]. Если оценивать число дней временной нетрудоспособности, количество первичной и повторной инвалидности, то заболевания КМС уверенно входят в тройку патологий, значительно ухудшающих качество жизни пациентов. С учетом того что остеоартроз (ОА) – заболевание хроническое, прогрессирующее, КЖ у пациентов с ОА с течением времени только ухудшается. Хронический болевой синдром, его неэффективное лечение способствуют ухудшению качества жизни по целому ряду параметров, в первую очередь на физическом и эмоциональном уровне. Функциональные ограничения за счет снижения двигательной активности приводят сначала к ограничению самостоятельности, постепенно развиваются нарушения равновесия, появляется склонность к падениям, астения и саркопения, снижается эффективность проведения реабилитационных мероприятий, формируются тревожные и депрессивные синдромы, нарушается качество сна. Низкая двигательная активность негативно сказывается на работе желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Эмоциональные нарушения могут приводить к потере аппетита, усиливая астению, либо, наоборот, повышая аппетит в сочетании с ограничением

¹ <https://www.britannica.com/topic/quality-of-life>.

подвижности [4], способствовать развитию саркопенического ожирения и прогрессированию метаболических нарушений [5, 6]. КЖ значимо зависит от эффективности и методов лечения боли. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и простыми анальгетиками в большинстве случаев эффективно купирует боль при ОА, но при хроническом болевом синдроме требуется их постоянный прием. Спектр побочных эффектов НПВП не позволяет использовать их неограниченное время. Кроме того, полиморбидность ОА [7], постоянный прием большого количества лекарственных препаратов, развитие побочных эффектов от их применения способствуют полипрагмазии и росту затрат, связанных с лечением и уходом за пациентом, дополнительным нагрузкам на родственников и общество в целом. При гонартрозе снижение качества жизни отмечают до 80% пациентов, а инвалидизация составляет от 10 до 21% наблюдений [8]. Оценка КЖ позволяет эффективно разрабатывать программы лечения и реабилитации пациентов, обеспечивать поддерживающие стратегии для лиц, осуществляющих уход [9]. Значительное влияние на КЖ оказывают и социально-экономический статус пациентов, доступность специализированной медицинской помощи, патронажного ухода и паллиативной помощи [10–12]. Эффективная немедикаментозная терапия является неотъемлемой частью качественной терапии ОА и возможна только при адекватном обезболивании пациента. Как показывает практика, эффективность обезболивающей терапии значительно различается при лечении пациентов у специалистов различного профиля [13]. На начальных стадиях ОА и при множественном поражении суставов рекомендовано назначение хондроитина сульфата, глюкозамина, их комбинаций, а также НПВП и противоревматических препаратов [14]. При недостаточной эффективности 1-го шага терапии (информация/образование больных, снижение массы тела при ее избытке, ЛФК, назначение базисной терапии (симптоматических лекарственных средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – SYSADOA), НПВП)) врачу первичного звена необходимо направить пациента на консультацию к специалисту (ревматологу, травматологу-ортопеду) [15]. К сожалению, часто вместо специализированной помощи пациенту назначаются повторные курсы НПВП и SYSADOA без необходимой коррекции плана лечения. Эффективность SYSADOA на поздних стадиях ОА снижается, для уменьшения боли и улучшения функции коленного сустава рекомендуется внутрисуставное введение протеза синовиальной жидкости на основе гиалуроната натрия. Несмотря на высокий уровень убедительности рекомендаций (А) и уровень достоверности доказательств (2), в настоящее время в клинических рекомендациях МЗ РФ по остеоартрозу существует оговорка, что назначение данной группы препаратов осуществляется «при наличии инициативы со стороны пациента» [14]. При этом внутрисуставное введение заменителей (протезов) синовиальной жидкости с усредненным показателем частоты предоставления 0,7 введено в обновленный

Стандарт медицинской помощи взрослым при гонартрозе (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение) от 27.10.2022 г.²

Положительный клинический эффект от внутрисуставного введения растворов гиалуроната натрия составляет от 4–6 и более месяцев [16]. Результат сильно зависит от физико-химических характеристик конкретного изделия медицинского назначения и клинических особенностей пациента. После окончания клинического эффекта инъекция может быть выполнена повторно.

Рипарт® – инновационный протез синовиальной жидкости, изготовленный методом биоферментации без использования животного сырья по уникальной технологии швейцарской компании Varrenatech AG в соответствии со стандартом GMP. Рипарт® представляет собой вязкоупругий 1,0%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный шприц объемом 2 или 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Рипарт® полностью очищен от гиалуронидаз (ферментов, расщепляющих гиалуроновую кислоту) и поэтому сохраняет свои полезные свойства длительное время. Молекулярная масса медицинского изделия Рипарт® составляет около 3 000 000 Да, что максимально приближает его по этому параметру к синовиальной жидкости здорового человека.

Курс лечения включает от 3 до 5 инъекций (ООО «Ингал», Россия).

Рипарт® Форте – вязкоупругий 1,5%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный шприц объемом 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Курс лечения включает 2–3 инъекции.

Рипарт® Лонг представляет собой вязкоупругий 2,0%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный шприц объемом 2 или 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Курс лечения включает 1–2 инъекции³.

Процедура не требует восстановительного или реабилитационного периода. Рекомендуется не перегружать сустав в течение первых двух суток после проведения процедуры. Следует избегать длительных физических нагрузок. В дальнейшем можно вернуться к прежнему уровню физической активности.

АНАЛИЗ ДАННЫХ ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На подготовительном этапе работы над публикацией авторами был проведен анализ баз данных PubMed и Cochrane с момента их создания до мая 2023 г., а также клинических рекомендаций, обзоров и метаанализов.

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 октября 2022 г. №706н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при гонартрозе (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)».

³ Рипарт. Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_98729.htm.

Цель исследования – оценка динамики качества жизни больных гонартрозом на фоне применения высокотехнологичного протеза синовиальной жидкости – гиалуроната натрия отечественного производства.

Дизайн исследования: проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое исследование на базе ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». Рандомизация осуществлена методом таблицы случайных чисел. Длительность исследования – 12 мес.

Ограничения исследования: отсутствие плацебо-контроля; открытое одноцентровое исследование.

Материалы и методы: проведение исследования одобрено этическим комитетом и проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики.

Критерии включения в исследование: лица обоего пола старше 18 лет, установленный гонартроз (критерии ACR, 2019 г.), стадия OA по Kellgren – Lawrence: I–III; болевой синдром по ВАШ – 40 баллов и выше; прием НПВП в режиме «по требованию»; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: неспособность и/или нежелание пациента участвовать в исследовании; лица моложе 18 лет; инфекционные, системно-воспалительные или метаболические заболевания суставов; асептический некроз; OA IV стадии по Kellgren – Lawrence; болевой синдром ниже 40 баллов по ВАШ; применение ГК менее 6 мес. до начала исследования или во время исследования. Клинически значимые заболевания в фазе декомпенсации или обострения; беременность/лактация; внутрисуставные переломы; оперативные вмешательства на коленном суставе. Гиперчувствительность к компонентам препаратов.

Программа исследования включала 6 визитов в течение 12 мес. с проспективным контролем качества жизни пациентов по SF-36 на фоне лечения через 1, 2 нед., 3, 6 и 12 мес. по сравнению с исходными данными. На визитах заполнялись опросники SF-36 Health Status Survey, WOMAC; учитывали уровень боли по ВАШ; регистрировали потребность в приеме НПВП и их дозы; оценивали показания к эндопротезированию, а также учитывали наличие и тяжесть нежелательных явлений [17].

Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника SF-36 Health Status Survey [18] в адаптации Института клиничко-фармакологических исследований (г. Санкт-Петербург). Результаты опроса представляются по восьми шкалам, которые группируются в два показателя «физический» и «психологический компонент здоровья». Показатели каждой шкалы оцениваются в баллах от 0 до 100, где 100 баллов составляют полное здоровье. Количественной оценке подлежат следующие показатели:

1. Physical Functioning – физическое функционирование, отражающее степень, при которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей). Снижение уровня показателя свидетельствует о том, что физическая активность пациента ограничена состоянием его здоровья.

2. Role-Physical Functioning – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием: влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность ограничена физическим состоянием пациента.

3. Bodily pain – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Снижение уровня показателя свидетельствует о том, что боль ограничивает активность пациента.

4. General Health – общее состояние здоровья. Оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив дальнейшего лечения. Чем ниже показатель, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Vitality – жизненная активность подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Снижение уровня показателя свидетельствует об утомлении пациента, понижении жизненной активности.

6. Social Functioning – социальное функционирование определяется степенью, при которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Снижение уровня показателя свидетельствует об ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Role-Emotional – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, предполагает оценку степени, при которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Снижение уровня показателя по этой шкале расценивается как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Mental Health – психическое здоровье характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Снижение уровня показателя свидетельствует о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

В итоге полученные данные суммировались в два обобщающих параметра: физический компонент здоровья и психический компонент здоровья. Для их оценки было необходимо произвести расчет скорректированных показателей здоровья по следующим формулам:

$$PF-Z = (PF - 84,52404)/22,89490$$

$$RP-Z = (RP - 81,19907)/33,797290$$

$$BP-Z = (BP - 75,49196)/23,558790$$

$$GH-Z = (GH - 72,21316)/20,16964$$

$$VT-Z = (VT - 61,05453)/20,86942$$

$$SF-Z = (SF - 83,59753)/22,37642$$

$$RE-Z = (RE - 81,29467)/33,02717$$

$$MH-Z = (MH - 74,84212)/18,01189.$$

Для оценки физического компонента здоровья использовалась следующая формула:

среднее значение показателей, отражающих физический компонент здоровья (PHsum) = (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + (SF-Z * -0,00753) + (MH-Z * -0,22069) + (RE-Z * -0,19206) + (VT-Z * 0,02877) + (GH-Z * 0,24954).

Физический компонент здоровья = (PHsum * 10) + 50.

Для оценки психического компонента здоровья использовалась следующая формула:

среднее значений показателей, отражающих психический компонент здоровья (MHsum) = (PF-Z * -0,22999) + (RP-Z * -0,12329) + (BP-Z * -0,09731) + (SF-Z * 0,26876) + (MH-Z * 0,48581) + (RE-Z * 0,43407) + (VT-Z * 0,23534) + (GH-Z * -0,01571).

Психический компонент здоровья = (MHsum * 10) + 50.

Для выбора метода статистического анализа проводилась оценка нормальности распределения показателей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью Statistica 10.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первичном амбулаторном приеме у ревматолога в ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» было отобрано 277 больных гонартрозом, 200 из которых отвечали критериям включения. Добровольное согласие на участие в настоящем исследовании подписали 180 из них, отвечаемость выборки составила 90%: 49 мужчин (27,22%) и 131 женщина (72,78%) в возрасте от 30 до 87 лет (Me 58,5 [46,1; 73,3]), индексом массы тела 34,7 [25,3; 39,1] кг/м², индексом ВАШ при движении 61,7 ± 17,6 (M ± m), индексом ВАШ в покое 40,9 ± 23,7, длительностью ОА от 2 до 27 лет (5,2 [3,1; 10,6]).

Рандомизация пациентов была осуществлена методом случайных чисел на группы исследования, сравнения и контроля. Группу исследования составили 50 пациентов, получавших внутрисуставные (в/с) инъекции гиалуроната натрия отечественного производства (ООО «Ингал», Россия), изготовленного методом биоферментации. Из них 30 пациентов принимали 1%-ный раствор Рипарт® молекулярной массой 3 000 кДа 3 мл, курс лечения – 5 инъекций; 10 пациентов – 1,5%-ный раствор Рипарт Форте® 3 мл, курс терапии – 3 инъекции; 10 пациентов – 2,0%-ный раствор Рипарт Лонг® 3 мл, курс лечения – 1 инъекция.

Группу сравнения составили 30 пациентов, получавших препараты группы SYSADOA – биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, в/с по 2 мл, курс лечения – 5 инъекций.

Группу контроля составили 100 пациентов, получавших препараты SYSADOA внутримышечно (в/м) по 1 мл, курс лечения – 20 инъекций.

По клинической характеристике (по полу, возрасту, индексу массы тела, длительности и рентгенологической стадии заболевания, исходному уровню боли по ВАШ и суммарному индексу AUSCAN/WOMAC) группы отличались статистически незначимо ($p > 0,05$), т. е. были сопоставимы по этим показателям.

172 пациента (95,56%) выполнили все условия программы исследования. Восемь больных (4,44%) были исключены из исследования: 3 пациента (1,66%) – по причине введения бетаметазона во время исследования, трое (1,66%) не явились на повторное введение препарата; у одного (0,55%) введение SYSADOA вызвало аллергическую реакцию по типу крапивницы.

В настоящем исследовании была продемонстрирована достаточно высокая эффективность терапии во всех группах. На фоне лечения отмечалось статистически значимое снижение болевого синдрома и повышение качества жизни по опроснику SF-36 у большинства пациентов всех групп. Однако группы достоверно отличались по скорости достижения клинически значимого эффекта обезболивания, выраженности снижения боли и длительности сохранения эффекта лечения.

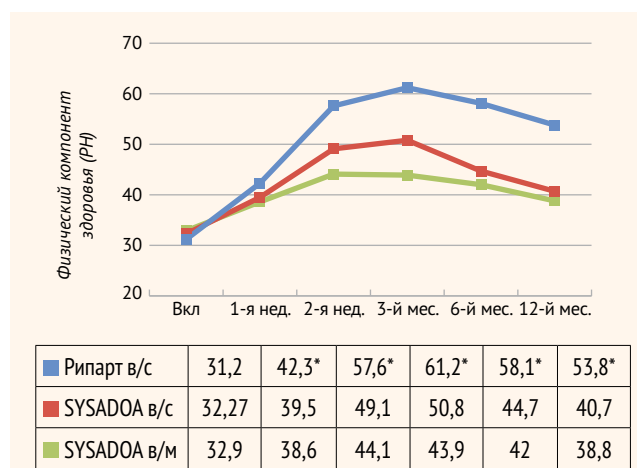
На рис. 1 представлена динамика физического компонента здоровья (PH) у пациентов с остеоартритом.

В ходе исследования также проводилась оценка динамики психического компонента здоровья у пациентов с остеоартритом. Данные представлены на рис. 2.

Из рис. 1, 2 видно, что на момент включения пациенты имели схожий уровень физического и психического компонентов здоровья, которые статистически достоверно не различались ($p = 0,369$ и $p = 0,089$ соответственно). Начиная со второго визита, пациенты, получавшие внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия, продемонстрировали лучшую динамику физического компонента здоровья, которая сохранялась на протяжении всего наблюдения. При этом некоторое снижение, наблюдавшееся уже с 6-го мес. наблюдения, было наиболее значимым в группах пациентов, получавших внутрисуставные или внутримышечные препараты SYSADOA. В свою очередь, динамика психического здоровья пациентов, получавших внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия, хоть и была достоверно лучше, но на 1-й нед. различие с препаратом SYSADOA было сопоставимым ($p = 0,061$), хотя и близким к статистически значимому, что можно

● **Рисунок 1.** Динамика физического компонента здоровья у пациентов с остеоартритом

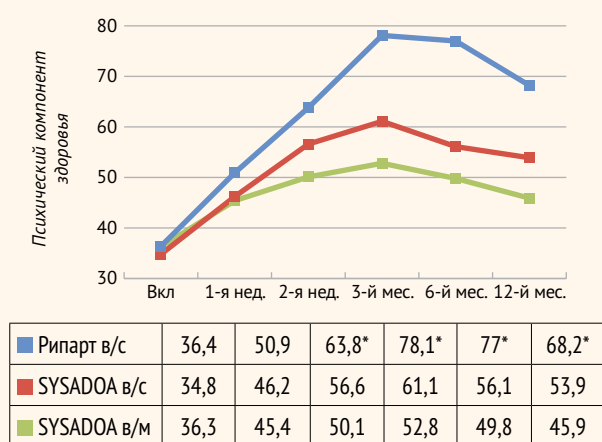
● **Figure 1.** Changes in physical health in patients with osteoarthritis



* $p < 0,001$.

● **Рисунок 2.** Динамика психического компонента здоровья у пациентов с остеоартритом

● **Figure 2.** Changes in mental health in patients with osteoarthritis



* $p < 0,001$.

объяснить высокой оценкой пациентом данного вида манипуляции. Также можно отметить, что общая динамика психического компонента здоровья соответствовала физическому компоненту, однако ее снижение происходило медленнее, вероятно, в связи с адаптацией пациентов к изменению качества жизни.

Кроме того, при включении в исследование все пациенты нуждались в приеме НПВП, по этому показателю исходно отличия групп были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Результаты исследования показали, что внутрисуставное введение гиалуроната натрия обеспечивало достоверное снижение потребности в приеме НПВП: к 3-му месяцу в этой группе лишь 5 человек (10%) ($p < 0,001$) нуждались в дополнительном обезболивании; 20 пациентов полностью прекратили прием НПВП (40%) и 25 (50%) уменьшили дозу препаратов в 2 раза. Отдаленные результаты: через 12 мес. от введения гиалуроната натрия продолжали прием НПВП лишь 20% больных. В то же время среди получавших SYSADOA 60% в группе в/с введения и 65% – в группе в/м введения вынуждены были дополнительно принимать НПВП.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

В ходе исследования наблюдался высокий профиль безопасности назначенной терапии. Лишь 1 пациент (1%) из группы в/м введения SYSADOA был исключен из исследования по причине развития нежелательных явлений: наблюдалась аллергическая реакция по типу крапивницы, которая была своевременно купирована применением антигистаминных средств. Кроме того, на фоне приема НПВП в начале исследования отмечалось клинически незначимое превышение показателей печеночного метаболизма, отличия групп были статистически незначимыми ($p > 0,05$). По мере снижения потребности больных в НПВП эти показатели нормализовались. Исходные жалобы со стороны ЖКТ (диспепсия, тошнота, дискомфорт в эпигастрии) и сердечно-сосудистой системы (эпи-

зоды повышения артериального давления) были купированы на фоне снижения доз НПВП без изменения схемы основной терапии. К третьему месяцу терапии нежелательных эффектов не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки качества жизни пациентов в настоящее время в научных исследованиях чаще всего применяется опросник SF-36 Health Status Survey [18], при разработке которого были проведены популяционные исследования и получены результаты по нормам для здорового населения и больных с хроническими заболеваниями. Опросник SF-36 позволяет оценить душевное и физическое благополучие человека по восьми шкалам, которые группируются в два показателя «физический» и «психологический компонент здоровья». Физический компонент здоровья (Physical Health) составляют шкалы: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья. Психологический компонент здоровья (Mental Health) составляют шкалы: психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность. Количественная оценка производится в баллах от 0 до 100, где 100 баллов – абсолютное здоровье, а низкие показатели свидетельствуют о значительном ограничении того или иного компонента функционирования. При работе с опросником SF-36 необходимо учитывать определенную субъективность результатов опроса пациентов, особенно у больных с коморбидными состояниями [19].

Как показывает наша практика и исследования, проводимые специалистами разных стран, в настоящее время сохраняются проблемы диагностики, маршрутизации, качества лечения пациента с ОА на амбулаторном приеме [20]. Соответственно, можно говорить о том, что КЖ пациентов с ОА остается не на самом высоком уровне в силу различных причин, в частности отсутствия немедикаментозных методов терапии или ограничения их перечня исключительно физиотерапевтическими процедурами, нарушения алгоритмов помощи пациентам с ОА (рассмотрены в 2014 г. на Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям, Севилья (Испания) (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – WCO-IOF-ESCEO), постоянно корректируются в современных клинических рекомендациях) [14, 21, 22].

В нашем исследовании применение высокотехнологичного протеза синовиальной жидкости – гиалуроната натрия отечественного производства позволило статистически значимо повысить качество жизни больных ОА коленных суставов как по показателям физического, так и ментального здоровья ($p \leq 0,001$). Кроме того, в ходе исследования выявлено, что внутрисуставное введение гиалуроната натрия обеспечивает достоверное снижение потребности в дополнительном обезболивании у 90% пациентов к третьему месяцу от начала терапии ($p < 0,001$), из них 40% полностью прекратили прием НПВП, 50%

снизили дозу не менее чем в 2 раза, а через 1 год продолжали прием НПВП лишь 20% больных этой группы. В то же время среди пациентов, получавших внутрисуставно SYSADOA, возобновили прием НПВП 60%, а в группе внутримышечного введения SYSADOA – 65% ($p < 0,001$) [23].

ВЫВОДЫ

Таким образом, отечественные медицинские изделия линейки Рипарт®, производимые на фармацевтическом заводе «Ингал» (Россия) на современном оборудовании из качественной субстанции, продемонстрировали высокую эффективность в повышении качества жизни больных гонартрозом и достоверное уменьшение потребности в приеме НПВП [24]. Вся продукция линейки Рипарт® изго-

товлена высокотехнологичным методом биоферментации без использования животного сырья, полностью очищена от гиалуронидаз и токсинов, поэтому внутрисуставное введение гиалуроната натрия в различных концентрациях обеспечивало хорошую переносимость и не требовало отмены терапии. По своим вязкоэластичным свойствам продукция приближена к синовиальной жидкости здорового человека. Кроме того, необходимо учитывать, что производство медицинского изделия на территории России в условиях импортозамещения гарантирует наличие продукта на фармацевтическом рынке, отсутствие перебоев с поставками и стабильное обеспечение пациентов.

Поступила / Received 21.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2023

Принята в печать / Accepted 14.07.2023

Список литературы / References

1. Подузов А.А., Языкова В.С. О теории и измерении качества человеческой жизни. *Проблемы прогнозирования*. 2014;(4):84–98. Режим доступа: <https://ecfor.ru/publication/o-teorii-i-izmerenii-kachestva-chelovecheskoj-zhizni>.
2. Poduzov A.A., Yazykova V.S. On the theory and measurement of the quality of human life. *Studies on Russian Economic Development*. 2014;(4):84–98. (In Russ.) Available at: <https://ecfor.ru/publication/o-teorii-i-izmerenii-kachestva-chelovecheskoj-zhizni>.
3. Подузов А.А., Языкова В.С. О возможностях оценки субъективного качества жизни. *Проблемы прогнозирования*. 2019;(5):63–72. Режим доступа: <https://ecfor.ru/publication/o-vozmozhnostyah-otsenki-subektivnogo-kachestva-zhizni>.
4. Poduzov A.A., Yazykova V.S. On the possibilities of assessing the subjective quality of life. *Studies on Russian Economic Development*. 2019;(5):63–72. (In Russ.) Available at: <https://ecfor.ru/publication/o-vozmozhnostyah-otsenki-subektivnogo-kachestva-zhizni>.
5. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. *Современная ревматология*. 2019;(4):11–17. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
6. Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;(4):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
7. Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В. Новая коронавирусная инфекция – прямое и косвенное влияние на пациентов с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(6):147. <https://doi.org/10.17513/spno.31342>.
8. Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Sivordova L.E., Zavadovskii B.V. New Coronavirus infection – direct and indirect impact on patients with diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(6):147. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.31342>.
9. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Особенности хронической боли у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2021;(1–2):64–68. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02064-068>.
10. Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Chronic pain features in the elderly. *Clinical Gerontology*. 2021;(1–2):64–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02064-068>.
11. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Зборовский А.Б. Коррекция массы тела как эффективный метод лечения остеоартроза. *Лечащий врач*. 2015;(4):32. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436199>.
12. Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Zborovskiy A.B. Correction of body weight as an effective treatment for osteoarthritis. *Lechaschi Vrach*. 2015;(4):32. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436199>.
13. Финагеев С.А., Королёв О.Д., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В. Уровни циркулирующего висфатина/Nampt у пациентов с остеоартрозом и коморбидными заболеваниями. *Профилактическая медицина*. 2021;(8):44–48. <http://doi.org/10.17116/profmed20212408144>.
14. Finageev S.A., Korolik O.D., Polyakova Yu.V., Zavadovsky B.V. Circulating visfatin/Nampt levels in patients with osteoarthritis and comorbid diseases. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;(8):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212408144>.
15. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Социальная характеристика амбулаторных больных остеоартрозом коленного сустава. *Экология человека*. 2011;(4):50–55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnaya-harakteristika-ambulatornyh-bolnyh-osteoartrozom-kolennogo-sustava>.
16. Matveev R.P., Bragina S.V. Social characteristics of outpatients with knee joint Osteoarthritis. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*. 2011;(4):50–55. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnaya-harakteristika-ambulatornyh-bolnyh-osteoartrozom-kolennogo-sustava>.
17. Гурьянова Е.А., Речапова Э.Э., Сидякина Е.С. Эффективность комплексной гериатрической оценки для улучшения качества жизни пожилых людей и облегчения нагрузки на лиц, осуществляющих уход за ними. *Acta Medica Eurasica*. 2021;(4):79–90. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-4-79-90>.
18. Guryanova E.A., Rechapova E.A., Sidiyagina E.S. Effectiveness of comprehensive geriatric assessment to improve the quality of life of older people and relieve the burden on their caregivers. *Acta Medica Eurasica*. 2021;(4):79–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-4-79-90>.
19. Козлов Е.В., Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Влияние социально-экономических факторов на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;(3):103–120. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-3-103-120>.
20. Kozlov E.V., Derevyannich E.V., Balashova N.A., Yaskovich R.A., Moskalenko O.L. The effect of socio-economic factors on the quality of life in patients with chronic obstructive lung disease in conditions of comorbidity. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;(3):103–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-3-103-120>.
21. Значкова Е.А., Головина С.М., Загоруйченко А.А. Некоторые вопросы организации доступной и качественной медицинской помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями в Российской Федерации и за рубежом. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2016;(5):10–23. Режим доступа: <http://bulleten-nriph.ru/journal/article/view/2207>.
22. Znachkova E.A., Golovina S.M., Zagoruychenko A.A. Some questions of affordable and quality health care to patients with chronic non-communicable diseases in the Russian Federation and abroad. *Semashko Bulletin of National Research Institute of Public Health*. 2016;(5):10–23. (In Russ.) Available at: <http://bulleten-nriph.ru/journal/article/view/2207>.
23. Горошко Н.В., Емельянова Е.К. Старение населения как фактор развития российского рынка патронажного ухода и паллиативной помощи гражданам пожилого возраста. *Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ*. 2019;(2). Режим доступа: <https://e-journal.omgau.ru/index.php/vyp-rus/2019-god/2-17-aprel-iyun-2019-g>.
24. Goroshko N.V., Emelyanova E.K. Aging of the Population as a Factor in the Development of the Russian Market of Patronage Care and Palliative Care for the Elderly. *Research and Scientific Electronic Journal of Omsk SAU*. 2019;(2). (In Russ.) Available at: <https://e-journal.omgau.ru/index.php/vyp-rus/2019-god/2-17-aprel-iyun-2019-g>.
25. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда. *Медицинский совет*. 2020;(19):89–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-89-97>.
26. Filatova Yu.S., Solovoyov I.N. Management tactics for patients with osteoarthritis: a joint view of a rheumatologist and an orthopedic traumatologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(19):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-89-97>.

14. Тихилов Р.М., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Петухов А.И., Сараев А.В., Божкова С.В. и др. *Гонартроз: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667>. Tikhilov R.M., Kornilov N.N., Kulyaba T.A., Petukhov A.I., Saraev A.V., Bozhkova S.V. et al. *Gonarthrosis: Clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667>.
15. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Баранцевич Е.Р. и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). *Терапия*. 2023;(1):7–22. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.7-22>. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Mazurov V.I., Martynov A.I., Barantsevich E.R. et al. Clinical guidelines (project) for the diagnostics and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (general practitioners, therapists). *Therapy*. 2023;(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.7-22>.
16. Варонько И. Современный взгляд на лечение остеоартрита. *Наука и инновации*. 2018;(2):74–78. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-lechenie-osteoartrita>. Varonko I. Modern view of the osteoarthritis treatment. *Science and Innovations*. 2018;(2):74–78. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-lechenie-osteoartrita>.
17. Pham T., Van der Heijde D., Altman R.D., Anderson J.J., Bellamy N., Hochberg M. et al. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(5):389–399. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.02.001>.
18. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual*. Boston: Mass; 1994.
19. Зборовская И.А., Александров А.В., Александров В.А., Хортиева С.С., Александрова Н.В., Османова Г.Я. Динамика показателей качества жизни при проведении персонализированной реабилитации больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(6):146. <https://doi.org/10.17513/spno.31286>. Zborovskaya I.A., Aleksandrov A.V., Aleksandrov V.A., Hortieva S.S., Aleksandrova N.V., Osmanova G.Y. Dynamics of quality of life indicators during personalized rehabilitation in patients with Rheumatoid arthritis with Arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(6):146. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.31286>.
20. Лушпаева Ю.А. Пациент с остеоартритом на амбулаторном приеме. Нерешенные проблемы. *Лечащий врач*. 2021;(10):50–55. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2021/10/15438111>. Lushpaeva Y.A. A patient with osteoarthritis at an outpatient appointment. Unresolved problems. *Lechaschi Vrach*. 2021;(10):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2021/10/15438111>.
21. Bahns C., Kopkow C. Physiotherapy for patients with hip and knee osteoarthritis in Germany: a survey of current practice. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2023;24(1):424. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06464-0>.
22. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>.
23. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Клиническая эффективность и безопасность инновационного протеза синовиальной жидкости при лечении гонартроза. *Медицинский совет*. 2022;16(21):127–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-127-136>. Sivordova L.E., Polyakova Y.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavadovskiy B.V. Clinical efficiency and safety of innovative synovial fluid prosthesis in the treatment of gonarthrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):127–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-127-136>.
24. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Эффективное снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах на фоне внутрисуставного введения гиалуроната натрия у больных гонартрозом. *Медицинский алфавит*. 2022;(29):41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-29-41-44>. Sivordova L.E., Polyakova Y.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavadovskiy B.V. Effective reduction of need for non-steroid anti-inflammatory drugs on background of intra-articular introduction of sodium hyaluronate in patients with gonarthrosis. *Medical Alphabet*. 2022;(29):41–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-29-41-44>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Е. Сивордова
 Концепция и дизайн исследования – Л.Е. Сивордова
 Написание текста – Ю.В. Полякова
 Сбор и обработка материала – Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова, Ю.Р. Ахвердян
 Обзор литературы – Ю.В. Полякова
 Перевод на английский язык – Е.В. Папичев
 Анализ материала – Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова, Е.В. Папичев
 Статистическая обработка – Е.В. Папичев
 Редактирование – Л.Е. Сивордова, Б.В. Заводовский
 Утверждение окончательного варианта статьи – Б.В. Заводовский

Contribution of authors:

Concept of the article – Larissa E. Sivordova
 Study concept and design – Larissa E. Sivordova
 Text development – Yuliya V. Polyakova
 Collection and processing of material – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova, Yuri R. Akhverdyan
 Literature review – Yuliya V. Polyakova
 Translation into English – Eugene V. Papichev
 Material analysis – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova, Eugene V. Papichev
 Statistical processing – Eugene V. Papichev
 Editing – Larissa E. Sivordova, Boris V. Zavadovskii
 Approval of the final version of the article – Boris V. Zavadovskii

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

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:

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; Scopus Author ID: 367822; Researcher ID: E-4103-2016; seeword@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; Scopus Author ID: 57193421928; Researcher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru

Папичев Евгений Васильевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; Researcher ID: E-4103-2016; e_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; doctor_2001@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76, корп. 2; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; e_papichev@mail.ru

Yuri R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavodovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru

Влияние нарушений микробиоты половых путей на развитие полипов цервикального канала и их коррекция

Т.Н. Савченко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>, 12111944t@mail.ru

Л.А. Озолина¹, <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>, ozolina@yandex.ru

Н.И. Насырова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0657-7655>, ni_nasyrova@mail.ru

Е.В. Молотилова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2202-9045>, ekaterinamolotilova@yandex.ru

А.В. Мельников², <https://orcid.org/0009-0002-8266-8807>, ameln@list.ru

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

² Центр охраны материнства и детства города Сочи; 354057, Россия, Сочи, ул. Дагомьсская, д. 46

Резюме

Введение. Полипы цервикального канала – часто встречающееся заболевание в гинекологической практике. В подавляющем большинстве случаев полипы шейки матки являются доброкачественным заболеванием, однако признаки дисплазии и малигнизации могут наблюдаться в 0,1–10% наблюдений. Лечение полипа и предотвращение его рецидивирования являются непростой задачей, т. к. этиология и патогенез развития данного заболевания до конца не ясны. Существует мнение о связи возникновения полипов шейки матки с воспалением, гормональным дисбалансом или сочетанием этих факторов.

Цель. Изучить микробиоту влагалища и цервикального канала, а также гормональный фон у женщин с полипами шейки матки и определить, является ли целесообразным и эффективным назначение комбинации миконазола и метронидазола.

Материалы и методы. У 84 женщин репродуктивного возраста (44 – с полипами, 40 – здоровые) проводилось исследование видового и количественного состава микрофлоры влагалища и шейки матки и изучение гормонального статуса с определением уровня половых гормонов. Для коррекции выявленных нарушений проводилось лечение комбинацией миконазола и метронидазола.

Результаты. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии гормональных нарушений в обеих группах, но о присутствии дисбиотических нарушений влагалища в группе женщин с полипами шейки матки. Частота выявления лактобацилл и бифидобактерий у пациенток с полипами шейки матки была снижена, а условно-патогенные микроорганизмы выделялись с большей частотой, у некоторых пациенток присутствовали микроорганизмы, которые отсутствовали у здоровых женщин. После лечения препаратами миконазола и метронидазола микробиота влагалища соответствовала нормативным значениям.

Заключение. Согласно проведенному исследованию, полипы шейки матки – это заболевание, связанное с дисбиотическими нарушениями влагалищного биотопа, и является гормононезависимым. Препараты миконазола и метронидазола доказали свою эффективность и безопасность.

Ключевые слова: шейка матки, влагалище, полип цервикального канала, микробиота половых путей, гормональный гомеостаз, миконазол

Для цитирования: Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Насырова Н.И., Молотилова Е.В., Мельников А.В. Влияние нарушений микробиоты половых путей на развитие полипов цервикального канала и их коррекция. *Медицинский совет.* 2023;17(13):176–182. <https://doi.org/10.21518/ms2023-212>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of disorders of the microbiota of the genital tract on the development of cervical canal polyps and their correction

Tatyana N. Savchenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>, 12111944t@mail.ru

Lyudmila A. Ozolina¹, <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>, ozolina@yandex.ru

Nailya N. Nasyrova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0657-7655>, ni_nasyrova@mail.ru

Ekaterina V. Molotilova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2202-9045>, ekaterinamolotilova@yandex.ru

Andrey V. Melnikov², <https://orcid.org/0009-0002-8266-8807>, ameln@list.ru

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

² Center of Protection of Motherhood and Childhood of the City of Sochi; 46, Dagomysskaya St., Sochi, 354057, Russia

Abstract

Introduction. Cervical canal polyps are a common disease in gynecological practice. In the vast majority of cases, cervical polyps are a benign disease, but signs of dysplasia and malignancy can be observed in 0.1–10% of cases. The doctor faces the task of getting rid of the polyp and preventing its recurrence, which is not an easy task, since the etiology and pathogenesis of the development of this disease are not completely clear. There is an opinion about the connection of the occurrence of cervical polyps with inflammation and changes in the microbiota of the female genital organs, hormonal imbalance or a combination of these factors.

Objective. To study the microbiota of the vagina and cervical canal, as well as the hormonal background in women with cervical polyps and to determine whether the appointment of Neo-Penotran Forte is appropriate and effective.

Materials and methods. 84 women of reproductive age (44 – with polyps, 40 – healthy) had a study of the specific and quantitative composition of the microflora of the vagina and cervix and the study of hormonal status with the determination of the level of sex hormones. To correct the identified violations, miconazole + metronidazole was treated.

Results. The data obtained indicated the absence of hormonal disorders in both groups, but the presence of dysbiotic disorders of the vaginal biotope in the group of women with cervical polyps. The frequency of detection of lactobacilli and bifidobacteria in patients with cervical polyps was reduced, and opportunistic microorganisms were isolated with greater frequency, some patients had microorganisms that were absent in healthy women. The microbiota of the vagina of the patients after treatment by miconazole + metronidazole corresponded to the normative values.

Conclusion. According to the study, cervical polyps are a disease associated with dysbiotic disorders of the vaginal biotope and it is hormone-independent. The drug miconazole + metronidazole has proven its effectiveness and safety.

Keywords: cervix, vagina, cervical canal polyp, microbiota of the genital tract, hormonal homeostasis, miconazole, metronidazole

For citation: Savchenko T.N., Ozoliny L.A., Nasyrova N.N., Molotilova E.V., Melnikov A.V. The effect of disorders of the microbiota of the genital tract on the development of cervical canal polyps and their correction. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):176–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-212>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Полип цервикального канала – это одно из наиболее распространенных заболеваний шейки матки, которое занимает большое место в практической деятельности врачей многих специальностей: гинеколога, акушера, репродуктолога, онколога [1–4]. В большинстве случаев данные образования являются доброкачественными. Однако, по данным литературы, признаки дисплазии и малигнизации в полипах выявляют в 0,1–10% случаев [5, 6].

Некоторые авторы утверждают о наличии нарушений microbiоты влагалища при различных заболеваниях шейки матки и сочетании полипов с такими патологическими состояниями, как эктопия, цервицит, кольпит, nabotovy kisty, лейкоплакия [7–9]. Есть исследования, указывающие на то, что полипы цервикального канала часто сочетаются с такой патологией, как миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия [10–12]. Установлено, что бактериальные полиамины, продуцируемые факультативной анаэробной флорой, обладают канцерогенными свойствами, следовательно, влагалищный дисбиоз можно рассматривать как потенциальный кофактор цервикального канцерогенеза. Кроме того, возможно развитие восходящей инфекции, что позволяет считать, что нарушение состава влагалищной microbiоты, хорошо доступной для изучения, может быть косвенным фактором риска и рака эндометрия [13–15].

Этиология и патогенез полипов цервикального канала до настоящего времени точно не установлены. Ряд авторов связывают развитие полипов шейки матки с воспалительными заболеваниями и гормональным дисбалансом [16]. Изучение данного вопроса позволит разработать меры, направленные на предотвращение развития полипов цервикального канала, а также профилактику их рецидивов.

Целью нашего исследования явились изучение microbiоты влагалища и цервикального канала, а также гормонального фона у женщин с полипами шейки матки и определение целесообразности и эффективности назначения комбинации метронидазола и миконазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование у 84 женщин репродуктивного возраста, из которых 44 пациентки были с полипами цервикального канала (основная группа), а 40 являлись здоровыми женщинами (контрольная группа). Клиничко-лабораторное обследование включало общеклинические методы исследования, а также гормональное исследование с определением в сыворотке крови уровней эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов методом иммуноферментного анализа. Для определения уровня экспрессии рецепторов к половым гормонам в тканях использовались методы иммуногистохимии. Иммуногистохимическое исследование выполнялось на 40 удаленных полипах цервикального канала (отобранных при морфологическом исследовании) и на соскобах цервикального канала, полученных от 20 женщин, не имевших патологии эндометрия и шейки матки (пациентки контрольной группы).

Всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на аппарате Aloka SSD-28, расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование материала с экзо- и эндоцервикса, а также гистологическое исследование удаленных полипов шейки матки.

Удаление полипа цервикального канала пациенткам основной группы выполняли под общей анестезией путем откручивания полипа хирургическим зажимом с коагуляцией радиохирургическим методом места его

прикрепления, с иссечением основания полипа при необходимости. Место прикрепления полипа и полноту его удаления оценивали при помощи гистероскопии.

По причине того, что у обследованных женщин, имеющих полипы шейки матки, нередко встречалась внутриматочная патология, кроме непосредственно удаления полипа производили также диагностическое выскабливание слизистой матки под контролем гистероскопии. При этом у 16% женщин были выявлены полипы эндометрия, у 14% – аденомиоз, у 2% – субмукозная миома матки. Простую гиперплазию эндометрия гистологическое исследование выявило у 2 пациенток.

Исследование микробиоты влагалища и цервикального канала проводили бактериологическим анализом путем культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов на специальных питательных средах.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica версии 7.0. Для непрерывных переменных представлена описательная статистика с расчетом средних значений, медианы и стандартной ошибки среднего. Для определения достоверности различий между показателями в изучаемых выборках использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. При $p < 0,05$ различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст женщин в обеих группах колебался от 21 до 40 лет (среднее значение $34,2 \pm 1,8$). У большей части пациенток полип цервикального канала был выявлен при профилактическом осмотре.

При анализе сопутствующей экстрагенитальной патологии было обнаружено, что у женщин с наличием полипов цервикального канала достоверно чаще ($p < 0,05$) в анамнезе встречались острые заболевания верхних дыхательных путей (ОРВИ, грипп и др.).

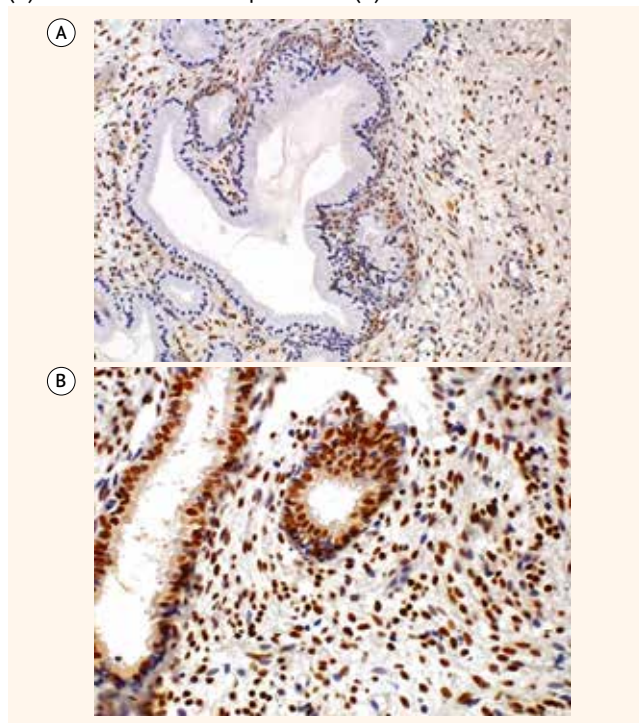
Менструальная функция – это один из важнейших показателей нормального функционирования гормональной регуляции репродуктивной системы, ее анализ не выявил достоверных различий у здоровых женщин и женщин с полипами цервикального канала. При определении уровня половых гормонов в сыворотке крови (ЛГ, ФСГ, эстрадиола) у обследованных женщин не было выявлено отклонений от референсных значений. Уровень эстрадиола у женщин репродуктивного периода составил на 5-й день менструального цикла $96,2 \pm 35,6$ пг/мл (при норме 39–189 пг/мл), ФСГ – $8,3 \pm 2,8$ МЕ/л (при норме 4–13 МЕ/л), ЛГ – $11,3 \pm 5,4$ мМЕ/мл (при норме 1–18 мМЕ/мл).

Рецепторы к половым стероидам в клетках-мишенях определяют действие этих гормонов, поэтому проведено исследование уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в полипах шейки матки и в интактном эндоцервиксе.

Уровень эстрогеновых рецепторов в строме полипов и неизменной слизистой цервикального канала достоверно не различались ($p = 0,139$). Количество рецепторов

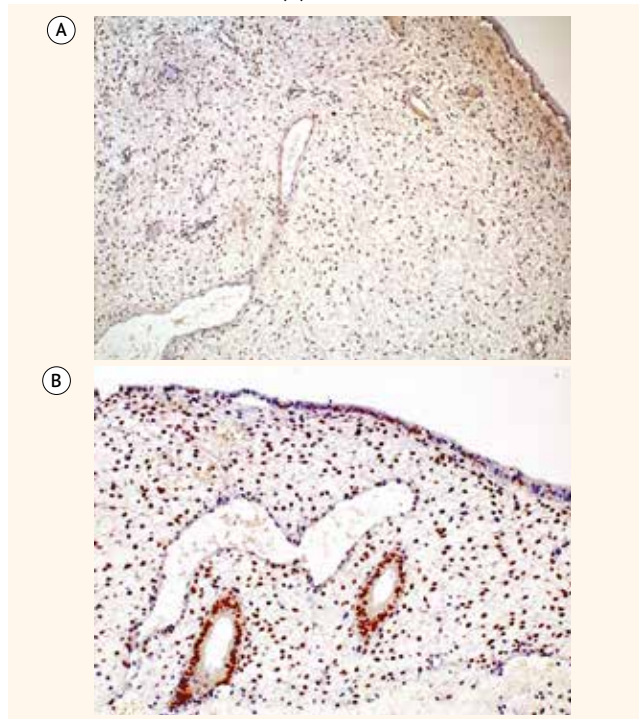
● **Рисунок 1.** Эстрогеновые рецепторы в эпителии полипа шейки матки (А) и в эпителии цервикального канала (В)

● **Figure 1.** Estrogen receptors in the cervical polyp epithelium (А) and in the cervical epithelium (В)



● **Рисунок 2.** Эстрогеновые рецепторы в строме полипа цервикального канала (А) и в строме шейки матки (В)

● **Figure 2.** Estrogen receptors in the cervical polyp stroma (А) and in the cervical stroma (В)



к прогестерону достоверно не различалось как в эпителиальном, так и в стромальном компоненте полипов шейки матки ($p > 0,05$) по сравнению с соскобом интактного цервикального канала (рис. 1, 2).

Исходя из всего вышеперечисленного, можно сделать вывод, что дисбаланс половых гормонов в организме пациенток с полипами цервикального канала отсутствовал и, следовательно, данная патология гормононезависима.

В то же время анализ перенесенных ранее гинекологических заболеваний у женщин с полипами шейки матки, выявил достоверно ($p < 0,05$) более частое наличие воспалительных заболеваний: вагинита (в 2,5 раза по сравнению с группой контроля) и острого сальпингоофорита (в 2,3 раза). Известно, что данные заболевания сопровождаются дисбактериозом половых путей. В группе женщин с полипами также достоверно чаще (в 1,5 раза) встречалась эктопия шейки матки, по поводу которой выполнялось деструктивное лечение.

У женщин основной группы количество беременностей и родов через естественные родовые пути было больше (в 1,2 и 1,3 раза соответственно), чаще встречалось травматическое повреждение шейки матки в родах (в 2,4 раза), по сравнению с женщинами контрольной группы. В группе женщин с полипами цервикального канала также более часто встречалось такое осложнение родов, как эндометрит.

Методы контрацепции у пациенток с полипами также имели свои особенности: более часто применялась внутриматочная контрацепция (ВМК) (в 2,5 раза чаще по сравнению с женщинами контрольной группы), реже использовались барьерные методы (в 1,7 раза), достоверно чаще отмечено проведение искусственных абортов (в 1,65 раза). При этом известно, что медицинские аборты и внутриматочная контрацепция повышают риск инфекционных заболеваний урогенитального тракта, а применение презервативов снижает риск заражения инфекциями, передающимися половым путем.

На основании ретроспективного анализа историй болезни пациенток с полипами цервикального канала определены особенности клинического течения рецидивирующих полипов цервикального канала. Частота рецидивирования этого заболевания в основной группе достигала 14% наблюдений. Полученные результаты позволили предположить ведущую роль инфекционного фактора в генезе полипов цервикального канала.

Согласно результатам бактериологического исследования наличие полипов шейки матки сопровождается отклонениями в составе микрофлоры влагалища, которые проявляются в достоверном ($p < 0,05$) уменьшении частоты выделения лактобацилл в сравнении со здоровыми женщинами. Всего у 19 (43%) пациенток из основной группы были выявлены лактобациллы в концентрации $6,2 \pm 1,3$ lg КОЕ/мл. А среди здоровых женщин они были выявлены у 34 (85%) в средней концентрации 6,8 lg КОЕ/мл.

Видовой состав аэробных бактерий, как грамположительных, так и грамотрицательных, в основной группе имел следующие особенности. *Enterococcus sp.* были выявлены у 16 (36,6%) пациенток основной группы, причем в достаточно высокой концентрации – $6,3 \pm 1,66$ lg КОЕ/мл. Следует отметить высокую частоту встречаемости *Candida albicans*, у 15 (34,09%) пациенток в концентрации $6,0 \pm 2,0$ lg КОЕ/мл. Несколько реже (у 12 пациенток, т. е.

27,3%), однако в высокой концентрации, высевались *E. coli* ($5,5 \pm 1,08$ lg КОЕ/мл). *Staphylococcus spp.* выявлены у 5 (11,3%) женщин с полипами цервикального канала, концентрация же их не превышала $4,0 \pm 0,6$ lg КОЕ/мл. Редко, но в высокой концентрации высевались *Proteus spp.* и γ -*Streptococcus spp.* ($2,3$ и $4,5\%$ соответственно, в концентрации $7,0 \pm 0$ и $5,0 \pm 0,6$ lg КОЕ/мл). *Corynebacterium spp.* в концентрации $4,0 \pm 0,1$ lg КОЕ/мл встретились в 1 (2,3%) случае. Анаэробные микроорганизмы были представлены *Peptostreptococcus anaerobicus* в концентрации $6,0 \pm 1,2$ lg КОЕ/мл у 3 (6,8%) пациенток и *Gardnerella vaginalis* в высокой концентрации $10,0 \pm 2$ lg КОЕ/мл у 3 (6,8%) женщин. Спектр условно-патогенных микроорганизмов, которые были выявлены во влагалище женщин контрольной группы, был значительно беднее. У 16 (36%) пациенток определялись *Enterococcus spp.* в средней концентрации $3,8 \pm 0,78$ lg КОЕ/мл, у 8 (18,1%) были выделены *Streptococcus spp.* в средней концентрации $2,8 \pm 1,1$ lg КОЕ/мл.

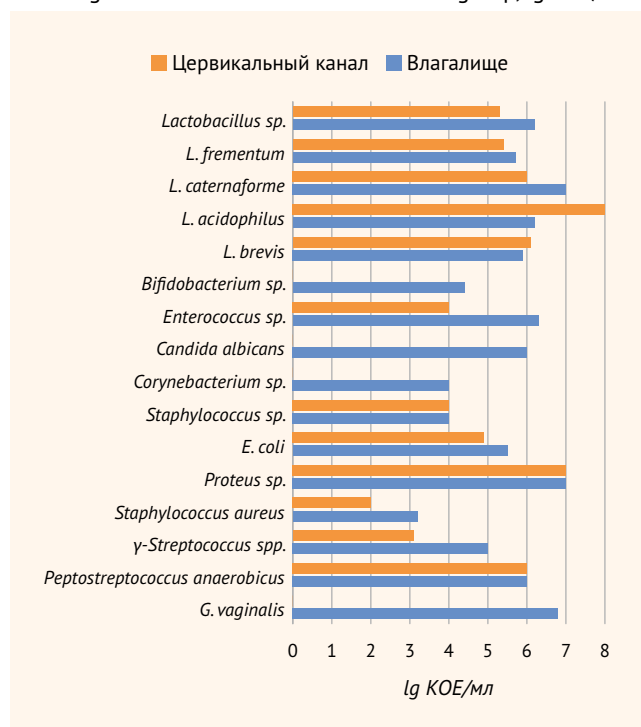
Видовой состав микроорганизмов, полученных из цервикального канала обеих групп, был несколько беднее, чем во влагалище, а обсемененность микроорганизмами была несколько ниже. Так, средняя концентрация лактобацилл, выделенных из цервикального канала, в основной группе составила $5,6 \pm 1,05$ lg КОЕ/мл. Для *Enterococcus spp.* аналогичный показатель составил $4,8 \pm 1,2$ lg КОЕ/мл, для *E. coli* – $5,0 \pm 0,7$ lg КОЕ/мл. (рис. 3, 4).

Таким образом, проведенное нами исследование доказало, что полипы цервикального канала ассоциированы с дисбиотическими нарушениями во влагалище и цервикальном канале.

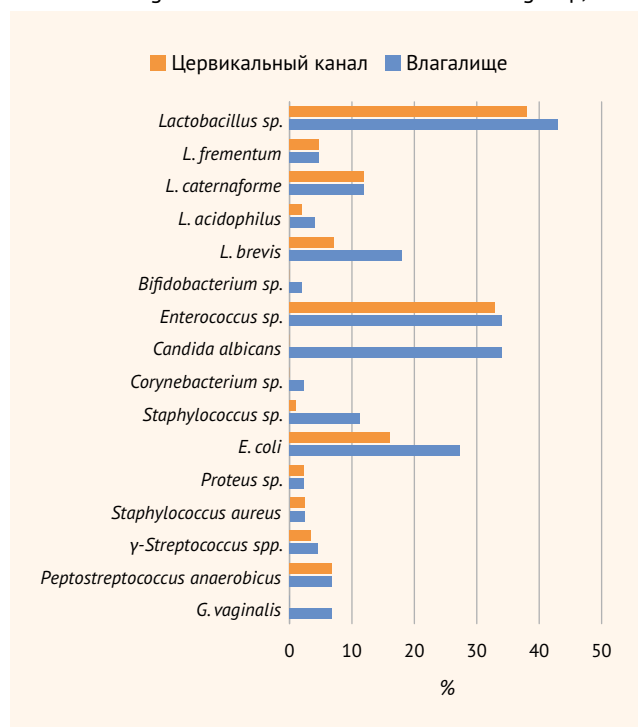
Вследствие наличия отклонений от нормы состава микрофлоры половых путей пациенток с полипами цервикального канала и для приближения состава микрофлоры влагалища и опосредованно цервикального канала к его составу у здоровых женщин, в схему лечения был включен препарат, представляющий собой комбинацию метронидазола и миконазола. Исследования препаратов метронидазола и миконазола показывают хорошие результаты в отношении лечения бактериальных инфекций (бактериальный вагиноз, неспецифический анаэробный и аэробный вагинит), вульвовагинальных микозов [17–20]. В состав исследуемого нами лекарственного средства входят антибактериальный препарат метронидазол 750 мг и противогрибковое средство миконазол 200 мг. Лечение проводилось интравагинальным назначением по 1 суппозиторию 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 суток.

При лечении препаратами миконазола и метронидазола нами были зарегистрированы побочные эффекты только у одной пациентки. Они выражались в аллергической реакции: зуд и жжение во влагалище. Эти явления прошли самостоятельно после отмены препарата, и пациентка не нуждалась в дополнительном лечении. У остальных больных побочных эффектов не отмечено, препарат переносился хорошо, и это позволило провести полный курс лечения. Эффективность препарата представлена в табл. Максимальный срок наблюдения за пациентками составил 24 месяца, в течение которых возникновение рецидивов заболевания не отмечено.

● **Рисунок 3.** Средняя концентрация микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале у женщин основной группы, lg КОЕ/мл
 ● **Figure 3.** Average concentration of vaginal and cervical canal microorganisms in women of the treatment group, lg CFU/ml



● **Рисунок 4.** Частота выявления микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале у женщин основной группы, %
 ● **Figure 4.** Frequency of detection of vaginal and cervical canal microorganisms in women of the treatment group, %



● **Таблица.** Состав микробиоты влагалища у женщин основной группы до и после лечения полипа цервикального канала в сравнении с контрольной группой

● **Table.** Composition of vaginal microbiota in women of the treatment group before and after treatment of the cervical polyp vs the control group

Вид микроорганизма	Основная группа до лечения		Основная группа после лечения		Контрольная группа	
	Частота выявления, %	Количество, lg КОЕ/мл, M ± m	Частота выявления, %	Количество, lg КОЕ/мл, M ± m	Частота выявления, %	Количество, lg КОЕ/мл, M ± m
<i>Lactobacillus sp.</i>	43*	6,2 ± 1,3	79	7,0 ± 0,43	85	6,8 ± 0,94
<i>Bifidobacterium sp.</i>	2*	4,4 ± 0,2	4,6	4,1 ± 0,2	21	4,2 ± 0,64
<i>Enterococcus sp.</i>	34	6,3 ± 1,67*	37,3	3,5 ± 0,64	35	3,8 ± 0,78
<i>Candida albicans</i>	34,09	6 ± 2,0	0	0	0	0
<i>Corynebacterium sp.</i>	2,3*	4 ± 0,1*	0	0	0	0
<i>Staphylococcus sp.</i>	11,3*	4 ± 0,6*	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	27,3*	5,5 ± 0,09*	12,2	2,1 ± 1,07	0	0
<i>Proteus sp.</i>	2,3*	7,0 ± 0*	0	0	0	0
<i>Streptococcus sp.</i>	0	0	0	0	18	2,8 ± 1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,4	3,2 ± 0	2,2	2,9 ± 0	0	0
<i>γ-Streptococcus spp.</i>	4,5*	5,0 ± 0,6	0	0	0	0
<i>Peptostreptococcus anaerobicus</i>	6,8	6 ± 1,2*	2,1	2,8 ± 0	27,2	3,7 ± 1,15
<i>G. vaginalis</i>	6,8	10,0 ± 2	0	0	0	0

Примечание. * Достоверность различий показателей в основной группе до лечения и после него (p < 0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При комплексном изучении микробиоты влагалища и цервикального канала были выявлены дисбиотические нарушения у подавляющего большинства женщин с полипами эндометрия. Полученные нами результаты еще раз подтверждают, что в развитии полипов цервикального

канала играет немалую роль именно инфекционный фактор. Вследствие этого необходимо нормализовать микрофлору половых путей после удаления полипов цервикального канала во избежание их рецидивирования.



Поступила / Received 07.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.05.2023

Принята в печать / Accepted 23.05.2023

Список литературы / References

1. Русакевич П.С., Гришанович Р.В. Системный функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервика. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;(3):22–23. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-funktsionalnyy-podhod-k-diagnostike-i-lecheniyu-virusnyh-izmeneniy-tserviksa/viewer>.
Rusakevich P.S., Grishanovich R.V. Systemic functional approach to diagnosis and treatment of virus-associated cervical lesions. *Siberian Journal of Oncology*. 2011;(3):22–23. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-funktsionalnyy-podhod-k-diagnostike-i-lecheniyu-virusnyh-izmeneniy-tserviksa/viewer>.
2. Сидорова И.С., Жолобова М.Н., Ведерникова Н.В., Ша Ша, Агеев М.Б. Состояние шейки матки при сочетанной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;(12):55–57. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/3/031726-61222012312>.
Sidorova I.S., Zholobova M.N., Vedernikova N.V., Sha Sha, Ageev M.B. The cervix uteri in concomitant uterine diseases (uterine myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;(12):55–57. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/3/031726-61222012312>.
3. Летьева О.И. Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии. *РМЖ*. 2020;(12):72–76. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mikrobiom_vlagalishnogo_biotope_ot_normy_do_patologii/.
Letyaeva O.I. Microbiome of the vaginal biotope: from norm to pathology. *RMJ*. 2020;(12):72–76. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mikrobiom_vlagalishnogo_biotope_ot_normy_do_patologii/.
4. Берцолла С.Е., Шнац П.Ф., О'Салливан Д.М., Бансал Р., Мандивилли С., Сороски Дж. Дисплазия и злокачественность в цервикальных полипах. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(9):22–21. <https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0408>.
Berzolla C.E., Schnatz P.F., O'Sullivan D.M., Bansal R., Mandivilli S., Sorosky J.I. Dysplasia and malignancy in endocervical polyps. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(9):22–21. <https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0408>.
5. Созонова Е.А., Чапова Н.Е., Буданова Е.В. Динамические изменения микробиоты влагалища женщины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):106–114. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/373/3737ae-8579626ca31ad70594988542b1.pdf>.
Sozonova E.A., Chalova N.E., Budanova E.V. Dynamic changes in the women's vaginal microbiota. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):106–114. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/upload/medialibrary/373/3737ae8579626ca31ad70594988542b1.pdf>.
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Характеристика микробиоты влагалища при сочетании бактериального вагиноза с патологией влагалища и шейки матки воспалительного генеза. *Гинекология*. 2017;19(4):17–18. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/28622>.
Pestrikova T.Y., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Characteristics of the vaginal microbiota with a combination of bacterial vaginosis with the pathology of the vagina and cervix inflammatory genesis. *Gynecology*. 2017;19(4):17–18. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/28622>.
7. Грибова С.Н., Хрипунова Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;4(2):18–26. Режим доступа: https://ssmj.ru/system/files/2008_02_018_026.pdf.
Gribova S.N., Khripunova G.I. Contemporary considerations on etiology, pathogenesis, diagnostic methods and treatment of background and precancerous diseases of cervix. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2008;4(2):18–26. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/system/files/2008_02_018_026.pdf.
8. Косимова Ф.О., Ходжамуродова Д.А., Аминова Ф.Б., Ибрагимова Ф.И. Структура маточного и цервикального фактора бесплодия у женщин раннего и активного репродуктивного возраста. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;15(3):81–84. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3\(67\)-81-84](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3(67)-81-84).
Kosimova F.O., Khodjamurodova D.A., Aminova F.B., Ibragimova F.I. Structure of uterine and cervical factor of infertility in women of early and active reproductive age. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2018;15(3):81–84. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3\(67\)-81-84](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3(67)-81-84).
9. Боярский К.Ю., Кахиани Е.И. Микробиом репродуктивной системы человека. *Проблемы репродукции*. 2019;25(4):27–34. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemey-reproduktitsii/2019/4/1102572172019041027>.
Boiarskii K.Yu., Kachiani E.I. Microbiome of the human reproductive system. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(4):27–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemey-reproduktitsii/2019/4/1102572172019041027>.
10. Ата В., Йилдиз С., Туркелди Е., Пэрез Брокл В., Динлейки Е.С., Моя А., Урман Б. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep*. 2019;9(1):2204. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39700-6>.
11. Лызикова Ю.А. Дисбиоз влагалища как фактор риска развития хронического эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(6):76–79. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202006176>.
Lyzikova Y.A. Vaginal dysbiosis as a risk factor for the chronic endometritis development. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):76–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20202006176>.
12. Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И.М. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):73–77. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/kishechnyy-i-vlagalishchnyy-mikrobiotsenoz-i-ego-vliyanie-na-reproduktivnoe-zdorove-zhenshchiny/>.
Kupina A.D., Petrov Yu.A., Ozdueva I.M. Intestinal and vaginal microbiocenosis and its effect on a woman's reproductive health. *Doktor. Ru*. 2021;20(1):73–77. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/kishechnyy-i-vlagalishchnyy-mikrobiotsenoz-i-ego-vliyanie-na-reproduktivnoe-zdorove-zhenshchiny/>.
13. Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(10):14–16. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mikrobiota_reproduktivnogo_trakta_i_giperplasticheskie_processy_endometriya_obzor_literatury/.
Dobrokhotova Yu.E., Yakubova K.K. Reproductive tract microbiota and hyperplastic processes of endometrium (literature review). *RMJ. Medical Review*. 2018;(10):14–16. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mikrobiota_reproduktivnogo_trakta_i_giperplasticheskie_processy_endometriya_obzor_literatury/.
14. Чин Н., Платт А.Б., Нуово Дж. Squamous intraepithelial lesions arising in benign endocervical polyps: a report of 9 cases with correlation to the Pap smears, HPV analysis, and immunoprofile. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(4):582–590. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31817e0928>.
15. Минкина Г.Н., Бондаренко К.Р., Селихова М.С., Солтыс П.А. Ренессанс вагинальной микробиоты: смена клинических парадигм. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):303–304. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Renessans_vaginalnoy_mikrobioty_smena_klinicheskikh_paradigm/?print_page=Y#ixzz7wsyzQkIE.
Minkina G.N., Bondarenko K.R., Selikhova M.S., Soltys P.A. Renaissance of the vaginal microbiota: reframing clinical paradigms. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):303–304. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Renessans_vaginalnoy_mikrobioty_smena_klinicheskikh_paradigm/?print_page=Y#ixzz7wsyzQkIE.
16. Титмуш Э., Адамс К. *Шейка матки*. М: Практическая медицина; 2014. 251 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01006729719>.
Titmuiss E., Adams K. *Cervix*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 251 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01006729719>.
17. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;(1):82–87. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ispolyzovanie_kombinatsii_metronidazola_i_mikonazola_v_korrekcii_disbioza_vlagalisha/?print_page=Y.
Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;(1):82–87. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ispolyzovanie_kombinatsii_metronidazola_i_mikonazola_v_korrekcii_disbioza_vlagalisha/?print_page=Y.

19. Бадикова Н.С., Кира Е.Ф. Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями Нео-Пенотран Форте и Вагинорм С. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(2):30–33. Режим доступа: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/167/168>.
Badikova N.S., Kira E.F. Effective and safe monotherapy with intravaginal suppositories Neo-Penotran Forte and Vaginorm S. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(2):30–33. (In Russ.) Available at: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/167/168>.
20. Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата Нео-Пенотран Форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Молодой ученый*. 2015;(6):282–287. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/86/16389/>.
- Minaev N.N., Provotorova T.V. Long-term results of the use of the drug Neo-Penotran Forte for the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Young scientist*. 2015;(6):282–287. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/86/16389/>.
21. Маркова Э.А. Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(3):205–210. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44193127>.
Markova E.A. Efficacy of metronidazole and miconazole vaginal co-formulation for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(3):205–210. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44193127>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Т.Н. Савченко
Написание текста – Т.Н. Савченко
Анализ материала – Л.А. Озолина
Сбор и обработка материала – Н.И. Насырова, А.В. Мельников
Статистическая обработка данных – Е.В. Молотилова
Редактирование – Т.Н. Савченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana N. Savchenko
Text development – Tatyana N. Savchenko
Material analysis – Lyudmila A. Ozolina
Collection and processing of material – Nailiya N. Nasyrova, Andrey V. Melnikov
Statistical processing – Ekaterina V. Molotilova
Editing – Tatyana N. Savchenko

Информация об авторах:

Савченко Татьяна Николаевна, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 12111944t@mail.ru
Озолина Людмила Анатольевна, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ozolina@yandex.ru
Насырова Наиля Ильдаровна, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ni_nasyrova@mail.ru
Молотилова Екатерина Валерьевна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ekaterinamolotilova@yandex.ru
Мельников Андрей Викторович, к.м.н., врач акушер-гинеколог Клинико-диагностического отделения Перинатального центра, Центр охраны материнства и детства города Сочи; 354057, Россия, Сочи, ул. Дагомысская, д. 46; ameln@list.ru

Information about the authors:

Tatyana N. Savchenko, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 12111944t@mail.ru
Lyudmila A. Ozolina, Professor the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ozolina@yandex.ru
Nailiya N. Nasyrova, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ni_nasyrova@mail.ru
Ekaterina V. Molotilova, Student, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ekaterinamolotilova@yandex.ru
Andrey V. Melnikov, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Clinical Diagnostic Department, Perinatal Center, Center of Protection of Motherhood and Childhood of the City of Sochi; 46, Dagomysskaya St., Sochi, 354057, Russia; ameln@list.ru

Современные возможности лечения пациенток с ректовагинальными свищами: обзор литературы

П.Н. Мышенцев[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7564-8168>, pnmy63@rambler.ru

С.Е. Каторкин, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

А.И. Кузьмина, <https://orcid.org/0000-0003-1354-1626>, alina.cuzmina555@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Обзор посвящен наиболее актуальным вопросам этиологии, классификации, диагностики и лечения ректовагинальных свищей. Невозможно переоценить психосоциального воздействия ректовагинального свища на качество жизни женщин. Наиболее частыми причинами возникновения ректовагинальных свищей являются послеоперационные и акушерские осложнения, воспалительные заболевания кишечника, осложнения лучевой терапии и новообразования. Сочетание передовых методов визуализации, физикального обследования и клинического опыта может помочь в определении местоположения и причины возникновения свища. Терапевтические возможности разнообразны, однако их результаты часто неудовлетворительны. В связи с этим выбор стратегии лечения ректовагинальных свищей должен основываться на этиологии, локализации и сопутствующей патологии. Несмотря на распространенность и серьезные последствия ректовагинальных свищей, не существует общепринятого научно обоснованного подхода к хирургическому лечению. Благодаря сотрудничеству между акушерами-гинекологами и колоректальными хирургами, детальной предоперационной оценке, рассмотрению оптимальных вариантов лечения и правильной хирургической технике у большинства пациентов возможно достичь успешного результата. Цель обзора – оценить на основе литературных источников проблему диагностики и лечения пациенток с ректовагинальными свищами и современные возможности улучшения результатов оперативных вмешательств при данной патологии. Методической основой проведенного анализа послужило изучение отечественной и зарубежной литературы, посвященной данной проблеме. Были отобраны научные статьи за период 2016–2021 гг. с наиболее крупными рандомизированными контролируемые исследованиями в этой области. В статье представлен обзор основных стратегий ведения и технических подходов, которые в настоящее время являются эффективными в устранении данного социально-инвалидизирующего состояния.

Ключевые слова: ректовагинальные свищи, родовая травма, перианальная инфекция, прямая кишка, фистулография, лечение

Для цитирования: Мышенцев П.Н., Каторкин С.Е., Кузьмина А.И. Современные возможности лечения пациенток с ректовагинальными свищами: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2023;17(13):184–190. <https://doi.org/10.21518/ms2022-060>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern opportunities for treatment of patients with rectovaginal fistulas: literature review

Pavel N. Myshentsev[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7564-8168>, pnmy63@rambler.ru

Sergey E. Katorkin, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

Alina I. Kuzmina, <https://orcid.org/0000-0003-1354-1626>, alina.cuzmina555@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

The review is devoted to the most pressing issues of etiology, classification, diagnosis and treatment of rectovaginal fistulas. The psychosocial impact of a rectovaginal fistula on women's quality of life cannot be overemphasized. The most common causes of rectovaginal fistula are postoperative and obstetric complications, inflammatory bowel disease, complications of radiation therapy, and neoplasms. A combination of advanced imaging techniques, physical examination, and clinical experience can help determine the location and cause of a fistula. The therapeutic options are varied, but the results are often unsatisfactory. In this regard, the choice of a strategy for the treatment of rectovaginal fistulas should be based on etiology, localization and concomitant pathology. Despite the prevalence and serious consequences of rectovaginal fistulas, there is no generally accepted scientifically based approach to surgical treatment. Collaboration between obstetricians-gynecologists and colorectal surgeons, detailed preoperative assessment, consideration of optimal treatment options and correct surgical technique can achieve a successful outcome in most patients. The aim of the study is to evaluate, on the basis of literature sources, the problem of diagnosis and treatment of patients with rectovaginal fistulas and modern possibilities for improving the results of surgical interventions in this pathology. The methodological basis of the analysis was the study of domestic and foreign literature devoted to this problem. Scientific articles were selected for the period 2016–2021, with the largest randomized controlled trials in this area. The article provides an overview of the main management strategies and technical approaches that are currently effective in eliminating this socially disabling condition.

Keywords: rectovaginal fistula, birth injury, perianal infection, rectum, fistulography, treatment

For citation: Myshentsev P.N., Katorkin S.E., Kuzmina A.I. Modern opportunities for treatment of patients with rectovaginal fistulas: literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):184–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-060>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ректовагинальный свищ (РВС) – патологическое эпителизированное сообщение между задней стенкой влагалища и передней стенкой прямой кишки через ректовагинальную перегородку [1].

Ректовагинальные свищи составляют менее 5% всех свищей прямой кишки, но приводят не только к физическим страданиям, включая воспаление и раздражение, но и к эмоциональному дискомфорту, социальной и сексуальной дисфункции [1, 2]. Родовая травма является наиболее распространенной причиной РВС, на долю которой приходится 60–80%. Это может быть результатом разрыва промежности третьей или четвертой степени во время вагинальных родов, и может развиваться анальное недержание как при травме сфинктера. Перианальная инфекция или предшествующая хирургическая операция могут быть причиной РВС. Воспалительные заболевания кишечника также являются причинами РВС, и их следует заподозрить, если свищ сложный или рецидивирующий. Облучение органов малого таза является нередкой причиной РВС у онкологических больных. Поскольку инвазия рака также может привести к образованию свища, у этих пациентов важна оценка рецидива опухоли в месте свища.

Для устранения РВС были разработаны многочисленные хирургические процедуры; подход, выбранный в каждом конкретном случае, зависит от размера свища, наличия дефекта сфинктера, наличия комбинированных свищей и причин заболевания. Однако расположение отверстия свища является наиболее важной особенностью, которую следует учитывать при выборе оптимального метода оперативного вмешательства. При простом низком свище может быть выполнена трансвагинальная или трансанальная локальная пластика, которая является безопасным и выполнимым методом, хотя трансанальный лоскут для продвижения прямой кишки более знаком колоректальным хирургам. Для устранения сложных свищей могут потребоваться более сложные процедуры, включая транспозицию нежной мышцы бедра и восстановление лоскута для продвижения ректального «рукава». Часто высокий свищ следует лечить с помощью абдоминальных операций, таких как проктэктомия или колостомия.

ЭТИОЛОГИЯ

Ректовагинальные свищи могут быть результатом врожденных пороков развития, что составляет менее 1% аноректальных пороков, или являться приобретенной патологией. В этом обзоре мы рассмотрим приобретенные ректовагинальные свищи [3].

Этиология приобретенных ректовагинальных свищей включает акушерские осложнения, инфекции, злокаче-

ственные новообразования органов малого таза, послеоперационные причины, воспалительные заболевания кишечника, а также другие редкие причины [4, 5].

Наиболее частой причиной РВС является акушерская травма [4]. Ректовагинальные свищи осложняют 0,1% вагинальных родов [6]. Длительные роды с некрозом прямой кишки или акушерской травмой с разрывом промежности третьей или четвертой степени или эпизиотомией могут привести к возникновению ректовагинального свища [7].

Инфекционные процессы в ректовагинальной перегородке также могут привести к образованию ректовагинального свища. Криптогландулярные аноректальные абсцессы и абсцессы бартолиновых желез могут спонтанно дренироваться, вызывая формирование низкого ректовагинального свища [6]. Примерно у 2% женщин в течение жизни развивается киста или абсцесс бартолиновой железы, вторичные по отношению к бактериальным инфекциям [8, 9]. Однако возникновение РВС из-за инфекции или кисты бартолиновых желез является исключительным, и в литературе сообщалось о единичных случаях [6]. Дивертикулярная болезнь в условиях предшествующей гистерэктомии является наиболее распространенной инфекционной причиной высокого свища. Также сообщалось о случаях ректовагинального свища в результате туберкулеза и венерической лимфогранулемы.

Злокачественные новообразования могут также вызывать ректовагинальные свищи. Как правило, они наблюдаются при злокачественных опухолях прямой кишки, тела матки, шейки матки или влагалища, которые имеют значительное местное распространение или были подвергнуты лучевому облучению. После лучевой терапии у пациента может развиваться проктит с последующим изъязвлением передней стенки прямой кишки. В дальнейшем язвы прямой кишки прогрессируют до образования свищей примерно через 6 мес. – 2 года после лечения. Частота ректовагинальных свищей увеличивается при высокой дозе облучения и предшествующей гистерэктомии. При подозрении на недиагностированную злокачественную опухоль следует провести биопсию.

Другой причиной формирования ректовагинального свища является оперативная травма. Низкие свищи могут быть результатом аноректальных и вагинальных операций. Создание низких колоректальных анастомозов может вызвать свищ, если стенка влагалища будет помещена в степлер, или если несостоятельность анастомоза приведет к абсцессу, который затем вскрывается во влагалище [10]. Частота РВС после низкой передней резекции по поводу рака прямой кишки составляет 1,6–5,1% [11]. Гистерэктомия после лучевой терапии или при нераспознанном интраоперационном повреждении прямой кишки также может привести к развитию свища.

Воспалительное заболевание кишечника – еще одна возможная причина. После акушерской травмы болезнь Крона является второй по распространенности причиной РВС, встречающейся у 10% женщин [12, 13]. Как язвенный колит, так и болезнь Крона могут быть связаны с ректовагинальным свищом [14]. Данное заболевание чаще ассоциируется с ректовагинальным свищом, т.к. развивается трансмуральное воспаление стенки прямой кишки. Заболеваемость может увеличиваться с нарастанием тяжести обострений болезни Крона, при этом в одном исследовании отмечается увеличение заболеваемости с 0,2% при легких атаках до 2,1% при тяжелых приступах. При болезни Крона ректовагинальные свищи могут предшествовать кишечным симптомам. Ректовагинальный свищ может возникнуть у пациентов с язвенным колитом после анастомозов подвздошно-анального мешка с сопутствующей несостоятельностью анастомоза или абсцессом малого таза.

Ректовагинальные свищи также являются осложнением неовагинальной конструкции при врожденных аномалиях или в качестве операций смены пола. Частота ректонеовагинальных свищей после операции по смене пола составляет около 2–17%. Ректонеовагинальный свищ является наиболее тяжелым осложнением после вагинопластики и может возникать, несмотря на правильную технику. Свищи, которые развиваются при отсутствии очевидного повреждения/восстановления прямой кишки, могут быть результатом скрытого сосудистого повреждения прямой кишки. Другие механизмы включают неупорядоченное заживление интраоперационно восстановленной травмы прямой кишки или недиагностированной травмы прямой кишки [15]. По сравнению с первичной вагинопластикой, ревизионная вагинопластика имеет значительно более высокий риск образования ректонеовагинальных свищей. Для достижения функциональной состоятельности неовагины необходимо удалить остатки предыдущего влагалища. Это в сочетании с предыдущим образованием рубца может увеличить риск интраоперационной перфорации прямой кишки. Осложнения вагинопластики, такие как инфицированная неовагинальная гематома, абсцессы или частичный некроз кожного лоскута или сегмента кишечника, также могут предрасполагать к образованию свищей [16].

К другим редким причинам свищей относятся облучение влагалища при лучевой терапии, вирусные и бактериальные инфекции у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и сексуальное насилие [17–19]. Кроме того, в литературе сообщалось о случаях спонтанного РВС, вторичного по отношению к бевацизумабу и акситинибу [20, 21]. Также был зарегистрирован единичный случай редкого ятрогенного РВС, вызванного приемом резониума А [22]. Поэтому, назначая эти препараты, врачи должны помнить о возможности таких неблагоприятных эффектов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Ректовагинальные свищи классифицируются в зависимости от их расположения, размера и этиологии как простые или сложные свищи [1, 23]. Классификация местоположения имеет важное значение, т.к. она определяет план

лечения, поскольку свищ низкого типа может быть устранен с помощью местных или промежностных хирургических вмешательств, в то время как трансабдоминальный доступ обычно требуется для свищей высокого типа.

При использовании размера в качестве критерия свищи диаметром менее 2,5 см считаются небольшими, в то время как свищи диаметром более 2,5 см считаются большими [24].

Расположение ректовагинального свища можно описать по отношению к прямой кишке, влагалищу и ректовагинальной перегородке. При низких свищах дефект прямой кишки находится в анальном канале ниже или на уровне зубчатой линии. При высоких свищах свищевое отверстие располагается выше зубчатой линии [24, 25]. Средние свищи открываются в средней трети влагалищной трубки или в средней трети ампулы прямой кишки. Предоперационное установление локализации свища помогает определить подходящий хирургический доступ. К высоким свищам применим лапаротомный доступ, в то время как промежностный доступ обычно подходит для большинства низких и средних свищей.

D.A. Rothenberger et al. классифицируют РВС как простые и сложные свищи [26]. Простые РВС расположены в нижней трети и середине влагалища диаметром менее 2,5 см, как правило, вызваны травмой или инфекцией [4]. Эти свищи имеют здоровую, хорошо васкуляризованную окружающую ткань, которая может быть восстановлена с помощью местных методов [4, 23, 27].

Сложные РВС расположены в верхней трети влагалища, их диаметр превышает 2,5 см, и они вызваны хроническим воспалительным заболеванием кишечника, радиацией или опухолью. Рецидивирующие свищи также считаются сложными из-за их связи с рубцеванием тканей и снижением кровоснабжения. Чтобы обеспечить наилучшие шансы на успешное восстановление, здоровую, хорошо васкуляризованную ткань необходимо перемещать после резекции пораженной ткани. В целом сложные свищи требуют более сложных хирургических процедур для восстановления [4, 23, 27].

ДИАГНОСТИКА

РВС в ряде случаев могут протекать бессимптомно [1]. Симптомы, указывающие на наличие ректовагинального свища у пациента, обычно зависят от его размера и расположения. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются выделения кишечных компонентов или газа из влагалища. Пациенты также могут жаловаться на лейкоорею, рецидивирующий вагинит и цистит. Вопросы, касающиеся кишечных симптомов, необходимы для исключения воспалительных заболеваний кишечника как причины. Также следует выяснить наличие в анамнезе злокачественных новообразований органов малого таза [28].

Физикальное обследование важно для определения местоположения свища и оценки целостности окружающих тканей. В передней средней части прямой кишки выявляется ошутимое углубление или дефект, похожий на ямку, если свищ небольшой. Эти изменения могут быть

видны при аноскопии. При вагинальном исследовании заметна более темная слизистая оболочка в области свища, контрастирующая со светлой слизистой оболочкой влагиалища. Также могут быть видимые каловые массы или признаки вагинита. Зондирование свищевого хода, как правило, очень болезненно и должно проводиться осторожно. Во время физикального осмотра оценка целостности и сократительной функции анального сфинктера поможет в планировании хирургического вмешательства.

Дополнительные исследования могут потребоваться для подтверждения наличия свища или определения степени основного заболевания. Трансректальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование используются для выявления нижнего свищевого хода. В качестве альтернативы можно поместить вагинальный тампон с последующей постановкой клизмы с метиленовым синим. Тампон удаляют после удержания клизмы в течение 15–20 мин. При отсутствии окрашивания диагноз ректовагинального свища крайне маловероятен. Проксимальные свищи лучше всего диагностировать с помощью вагинографии, фистулографии или компьютерной томографии с контрастированием прямой кишки. Эндоскопия необходима, если есть подозрение на воспалительное заболевание кишечника. Обследование под наркозом с биопсией может потребоваться пациентам с предшествующим облучением по поводу злокачественных новообразований. В целом подтверждающие диагностические исследования необходимы только в тех случаях, когда ректовагинальный свищ не поддается идентификации при физикальном осмотре, или если степень основного заболевания неизвестна.

У всех пациентов требуется оценка удержания кала, что достижимо при хорошо собранном анамнезе, однако у некоторых женщин могут возникнуть трудности с различением недержания мочи, которое может быть вызвано свищом, основным заболеванием или травмой анального сфинктера. Определение причины недержания мочи важно до оперативного вмешательства по поводу ректовагинального свища. Трансректальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) достаточно точны в выявлении дефекта сфинктера.

Эндолюминальное ультразвуковое исследование включает визуализацию в реальном времени. Данный метод позволяет относительно четко выявить внутренний и внешний сфинктеры, что облегчает морфологическую классификацию. Кроме того, эндосонография помогает точно установить расположение и направление свища, расположение внутренних свищевых отверстий. Перед обследованием не требуется никакой специальной подготовки пациента. Ультразвуковое исследование эндолюминальной области предоставляет полезную информацию как для предоперационной подготовки, так и для послеоперационной оценки, имея, таким образом, относительно высокую клиническую ценность [29].

МРТ является лучшим методом визуализации для диагностики ректовагинального свища. При МРТ контрастное разрешение мягких тканей относительно высокое. Анатомические структуры внутреннего и наружного

анального сфинктера, мышцы-леватора и лобковой мышцы, а также взаимосвязь между свищом и мышцами, окружающими задний проход, могут быть точно выявлены. Таким образом, МРТ обладает высокой чувствительностью для выявления аномалий мягких тканей. Эндолюминальная МРТ дополнительно может предоставлять четкие изображения прямой кишки, анального канала, влагиалища и ректовагинальной перегородки в высоком пространственном разрешении. Однако вследствие значительной стоимости и необходимости в дорогостоящем оборудовании эндолюминальная МРТ имеет ограниченное применение в клинической практике [29].

Для определения функциональных расстройств сфинктера при отсутствии анатомического дефекта может быть использована манометрия. Пациенты со свищами, возникающими в результате акушерской травмы, должны регулярно обследоваться на наличие анатомических дефектов сфинктера.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Неоперативное лечение рекомендуется в качестве начального этапа терапии послеродовых ректовагинальных свищей, а также может применяться для других доброкачественных, с минимально выраженной симптоматикой свищей.

Сидячие ванны, уход за ранами, обработка ран, антибиотики в случае инфекции и использование средства для увеличения объема стула в виде пищевых добавок с клетчаткой: цель этого подхода – способствовать разрешению острого воспаления и устранению инфекции, что может, в свою очередь, привести к спонтанному заживлению свища. Рекомендуемый период медикаментозной терапии составляет от 3 до 6 мес.

Однако у большинства женщин выявляются стойкие симптомы заболевания, которые не могут быть устранены без хирургического вмешательства [30]. Рецидивы при этом, по данным литературы, могут составлять до 80% [2].

Общие принципы

Выбор времени проведения оперативного вмешательства является важной частью процесса принятия хирургических решений. В случае наличия инфекции или воспалительного процесса крайне важно устранить их до проведения операции. Антибиотикотерапия или иммуносупрессивные препараты играют важную роль в проведении предоперационной подготовки.

Перед операцией пациент проходит механическую подготовку кишечника и получает антибиотики. Оперативные вмешательства могут проводиться под местной анестезией с седацией, но более предпочтительно использовать спинальную или общую анестезию. Пациентов помещают в положение «складного ножа» или в левую боковую (положение Симса) позицию с экспозицией, полученной путем приклеивания скотчем ягодич или с помощью ретрактора Lone Star. Пациентов, которым требуются проведение абдоминальных вмешательств, помещают в положение литотомии.

Простые ректовагинальные свищи

Эндопротекторная пластика перемещенным лоскутом является самой популярной трансанальной операцией среди колоректальных хирургов. Существует множество вариантов, однако общий принцип остается прежним: иссечение, закрытие ректальной части свища и покрытие васкуляризированным слизистым лоскутом со стороны свища с высоким давлением. Свищевой ход определяется путем пальпации и зондирования, затем его выделяют и иссекают. Создается лоскут, включающий слизистую оболочку, подслизистую оболочку и мышцу, размещенную над повторно расщепленной ректовагинальной перегородкой. Основание лоскута должно быть по крайней мере в 2–3 раза больше ширины верхушки, чтобы обеспечить адекватное сосудистое снабжение. Мобилизация лоскута должна осуществляться на расстояние от 4 до 5 см. Эти принципы обеспечивают отсутствие натяжения по линии шва. Показатели успеха варьируют от 29 до 100%. Такое значительное расхождение в показателях эффективности может быть объяснено различиями в технике, а также отбором пациентов. Осложнения являются редкими и незначительными и включают лихорадку, инфекцию мочевыводящих путей и боли в спине [31].

Два новых подхода, которые были разработаны для лечения межсфинктерных аноректальных свищей, были приняты для лечения простых ректовагинальных свищей. Один из подходов предполагает использование биопротезной пробки для свища Biodesign, изготовленной из подслизистой оболочки кишечника свиньи (Cook, Inc., Блумингтон, США), другой – применение окклюдерного устройства AMPLATZER (AVP; St. Jude Medical, Inc. Сент-Пол, Миннесота, США) [28]. Пробки являются более эффективными при лечении простых ректовагинальных свищей по сравнению со сложными аноректальными свищами. Недавние модификации с учетом анатомических особенностей ректовагинального свища могут сделать этот подход более успешным. В будущем ожидается адаптация существующих интервенционных устройств и разработка новых технологий.

Второй популярный хирургический метод лечения свища – LIFT (перевязка межсфинктерного свищевого хода), включает в себя рассечение в бескровной плоскости между внутренним и наружным анальным сфинктерами за пределами свищевого хода. Свищевой ход перевязывают и закрывают как со стороны прямой кишки, так и со стороны промежности. Затем межсфинктерное рассечение закрывается на коже. Общая частота успеха и осложнений процедуры перевязки межсфинктерного свищевого хода составляет около 76% и 14% соответственно. Высокие показатели эффективности LIFT обнадеживают, но опыт в лечении ректовагинальных свищей остается ограниченным [32]. Биопротезная пробка и LIFT привлекательны тем, что позволяют хирургу избежать разделения мышц анального сфинктера. Долгосрочное влияние на удержание кала у пациентов с другими факторами риска недержания остается приоритетной задачей как для пациента, так и для хирурга.

Сложные ректовагинальные свищи

Вследствие патологически измененных окружающих тканей, высокого расположения и большого размера

сложных свищей попытки местного восстановления чреватые неудачей. Патологически измененная ткань должна быть удалена и введена новая, жизнеспособная ткань, чтобы устранить имеющийся дефект. Обычно это достигается с помощью процедур резекции или методов транспозиции тканей. Низкая передняя резекция – один из вариантов. Это позволяет выполнить резекцию пораженного кишечника и анастомоз толстой кишки ниже уровня свища. При наличии обширной злокачественной опухоли может потребоваться абдоминально-перинеальная резекция или экзентерация органов малого таза. Восстановление ректовагинального свища следует отложить в связи с воспалением. Это особенно важно для постлучевых свищей и свищей, вызванных воспалительными заболеваниями кишечника. Первоначально отводящая петлевая колостома или илеостома с сопутствующей медикаментозной терапией позволяют устранить возникшее воспаление. Последующее устранение ректовагинального свища может быть выполнено с большей вероятностью успеха. Пересадка тканей через промежностный доступ является подходящей для хирургических пациентов высокого риска. Преимущества включают в себя отказ от абдоминальной процедуры с высоким риском, однако недостатком является то, что поврежденные ткани могут остаться в операционном поле. Варианты взаимопроникновения тканей с использованием промежностного подхода включают фрагмент жировой ткани на сосудистой ножке из области большой половой губы либо паховой складки, луковично-пещеристую мышцу на сосудистой ножке и мышечные лоскуты на ножках, а также биопротезные материалы. Фактический хирургический подход у пациентов со сложными ректовагинальными свищами должен быть индивидуализирован для каждого пациента [11].

Лечение ректовагинальных свищей у пациентов с болезнью Крона улучшилось благодаря достижениям в области медикаментозной терапии. Контроль воспалительного процесса позволил некоторым пациентам проходить лечение с помощью местных методов восстановления. Показатели успеха в операциях с транспозицией в последнее время приблизились к 60–70%. Частота рецидивов, однако, по-прежнему остается высокой, и почти в 50% случаев может потребоваться дополнительное хирургическое лечение. Пациентам с рефрактерным проктитом, анальной стриктурой и ректовагинальным свищем требуется постоянная стома, проктэктомия и иссечение свища. В лечении симптоматического язвенного колита, также как и осложненного язвенного колита с сопутствующим ректовагинальным свищем, без применения консервативной терапии выполняется тотальная проктоколэктомия.

Новые методы лечения

Появление оборудования TES в 1980 годах сделало возможным применение минимально инвазивной хирургии при начальных формах рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Хорошая визуализация позволяет проводить операцию с высокой степенью точности, минимизируя повреждение здоровых тканей и, следовательно, риск послеоперационных осложнений. G. D'Ambrosio et al. сообщили об успешности 92% случаев [33]. В последнее время

TES получила широкое распространение в качестве малоинвазивного и безопасного способа лечения РВС. Однако техника сложна в освоении и ее области применения ограничены. В связи с этим требуется оптимизация и стандартизация технологии. Процедура TES для лечения ректо-вагинальных свищей позволяет избежать любого разреза брюшной полости и области промежности и, по-видимому, является безопасной и выполнимой процедурой. Этот малоинвазивный метод все еще развивается и, вероятно, получит широкое признание в ближайшем будущем.

Учитывая последние достижения в малоинвазивной колоректальной хирургии, эти методы стали востребованными в лечении РВС [34]. Трансанальная малоинвазивная хирургия (TAMIS) предполагает использование многоканальной площадки с газовыми затворами, стандартные лапароскопические инструменты, которые позволяют хирургу легко получить доступ к ограниченному ректальному пространству для выполнения хирургического вмешательства с адекватным обзором. Платформа TAMIS обеспечивает достаточный доступ и объем движения инструментов, что требуется для трансанального иссечения РВС и является оптимальным вариантом для данной процедуры. Используя этот метод, возможно избежать абдоминального доступа, связанного с повышенной заболеваемостью [35].

Недавно был изучен новый хирургический подход в лечении РВС, при котором стволовые клетки, полученные из жировой ткани (АСК), вводят вокруг свищевого хода [36–38]. Способ действия основан на противовоспалительных и иммунорегуляторных характеристиках стволовых клеток, которые, как предполагается, ускоряют заживление поврежденной ткани. АСК извлекаются путем липосакции из подкожного жира и содержат в 100 раз больше стволовых клеток, чем аналогичные аспираты костного мозга. Испытания фазы I, II и III показали безопасность, а также эффективность аутологичных стволовых клеток [39]. Кроме того, в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом

исследовании III фазы также изучалось применение препарата Алофисел при сложных свищах промежности при болезни Крона. Это исследование показало многообещающие результаты с высокой скоростью заживления 56,3% у пациентов, получавших дарвадстроцел [40]. Расширенная аллогенная терапия АСК представляет собой новый вариант лечения РВС, ассоциированных с болезнью Крона. Для получения окончательных выводов необходимы дальнейшие рандомизированные проспективные исследования [39].

Другим методом лечения РВС у пациентов с болезнью Крона является гипербарическая оксигенотерапия. Однако в пилотном исследовании HOT-REVA отмечалось отсутствие клинического закрытия у всех пациентов через 3 мес. наблюдения. Улучшения исходов не наблюдалось. Также отмечались нежелательные явления во время ГБО, касающиеся клаустрофобии и утомляемости. Кроме того, нескольким пациентам потребовалось проведение хирургической операции и лечение антибиотиками инфекции мочевыводящих путей во время последующего наблюдения. Лечение ГБО является возможным, но как единственный метод терапии не является эффективным [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показал, что диагностика и лечение пациенток с РВС в настоящее время остаются достаточно сложной задачей и связаны со значительным риском неудачных исходов. Вместе с тем предложенные в последние годы различные способы оперативных вмешательств с учетом критериев индивидуального исхода и углубленной диагностики позволяют улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения и обеспечить качество жизни.



Поступила / Received 19.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2022

Принята в печать / Accepted 25.03.2023

Список литературы / References

- El Karouachi A., Hajri A., El Jai S.R., Erguibi D., Boufettal R., Chehab F. Surgical management of recto-vaginal fistula (about 6 cases). *Int J Surg Case Rep.* 2021;86:106322. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106322>.
- Hauch A., Ramamoorthy S., Zelhart M., Dobke M. Refining Approaches to Surgical Repair of Rectovaginal Fistulas. *Ann Plast Surg.* 2020;84(4):S250–S256. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002207>.
- Tiwari C., Shah H., Bothra J., Sandlas G. Congenital rectovaginal fistula with anorectal agenesis: A rare anorectal malformation. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2017;4(4):138–140. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2017.08.003>.
- Ziouziou I., Ammouri S., Ouazni M., Sumba H., Koutani A., Iben Attya Andaloussi A. Recto-vaginal fistulas: A case series. *Int J Surg Case Rep.* 2020;72:147–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.05.059>.
- Fu J., Liang Z., Zhu Y., Cui L., Chen W. Surgical repair of rectovaginal fistulas: predictors of fistula closure. *Int Urogynecol J.* 2019;30(10):1659–1665. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04082-w>.
- Bensardi F.Z., Kabura S., Layla E., El Bakouri A., Bouali M., El Hattabi K., Fadil A. Bartholin's gland abscess a rare cause of rectovaginal fistula: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2021;86:106344. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106344>.
- Dawes A.J., Jensen C.C. Rectovaginal Fistulas Secondary to Obstetrical Injury. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021;34(1):28–39. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714284>.
- Omole F., Kelsey R.C., Phillips K., Cunningham K. Bartholin Duct Cyst and Gland Abscess: Office Management. *Am Fam Physician.* 2019;99(12):760–766. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194482>.
- Soares R., Reis T., Valido F., Chaves C. Bartholin's gland abscess caused by *Streptococcus pneumoniae* in a sexually active young woman. *BMJ Case Rep.* 2019;12(4):e228492. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228492>.
- Komori K., Kinoshita T., Oshiro T., Ouchi A., Ito S., Abe T. et al. Surgical Strategy for Rectovaginal Fistula After Colorectal Anastomosis at a High-volume Cancer Center According to Image Type and Colonoscopy Findings. *Anticancer Res.* 2019;39(9):5097–5103. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13704>.
- Lohsirawat V., Jitmongkarn R. Rectovaginal fistula after low anterior resection: Prevention and management. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(8):764–771. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i8.764>.
- DeLeon M.F., Hull T.L. Treatment Strategies in Crohn's-Associated Rectovaginal Fistula. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(4):261–267. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683908>.
- Pogacnik J.S., Salgado G. Perianal Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(5):377–385. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687834>.
- Yeh H., Wu R.C., Tsai W.S., Kuo C.J., Su M.Y., Chiu C.T., Le P.H. Systemic lupus erythematosus complicated by Crohn's disease with rectovaginal fistula. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01801-w>.
- Li J.S., Crane C.N., Santucci R.A. Vaginoplasty tips and tricks. *Int Braz J Urol.* 2021;47(2):263–273. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0338>.
- van der Sluis W.B., Bouman M.B., Buncamper M.E., Pigot G., Mullender M.G., Meijerink W. Clinical Characteristics and Management of Neovaginal Fistulas After Vaginoplasty in Transgender Women. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):1118–1126. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001421>.
- Huang X., Tan S.S., Chen Y., Li T. Acquired Rectourethral and Rectovaginal Fistulas in Children: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2021;9:657251. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.657251>.
- Torres-de la Roche L.A., Krentel H., Devassy R., de Wilde M.S., Leicher L., De Wilde R.L. Surgical repair of genital injuries after sexual abuse. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2019;8:14. <https://doi.org/10.3205/ipsr000140>.

19. Touhidi Nezhad F., Jalali R., Karimi F. Women's experiences of rectovaginal fistula: an ethno-religious experience. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):130. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00992-w>.
20. Galanopoulos M., Ladas S., Tzannetaki X., Tsigras A., Sarafis A., Liatsos C., Kalafatis E. A rectovaginal fistula after treatment with bevacizumab. A dangerous side effect needing emergency treatment. *Clin Case Rep*. 2016;4(4):449–450. <https://doi.org/10.1002/ccr3.523>.
21. Nigro O., Pastore A., Tartaro T., Bolzacchini E., Tuzi A., Pinotti G. Rectovaginal fistula during treatment with axitinib in a patient with renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2019;30(4):425–427. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000742>.
22. Martin L.E., Nguyen T., Šeman E.I., De Fontgalland D. Rectovaginal fistula induced by Resonium A: first case report and literature review. *ANZ J Surg*. 2019;89(11):E550–E551. <https://doi.org/10.1111/ans.14900>.
23. Falih Noori I. Rectovaginal fistulas, outcomes of various surgical repair and predictive factors of healing success. A retrospective cohort study of 40 cases. *Int J Surg Open*. 2021;32:100335. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.100335>.
24. Tuma F., McKeown D.G., Al-Wahab Z. Rectovaginal Fistula. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570971>.
25. Lowry A. Management of rectovaginal fistula. *Semin Colon Rectal Surg*. 2016;27(1):64–68. <https://doi.org/10.1053/j.scrs.2015.12.010>.
26. Rothenberger D.A., Goldberg S.M. The management of rectovaginal fistulae. *Surg Clin North Am*. 1983;63(1):61–79. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)42930-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)42930-0).
27. Jasso K.A., Vega F., Vallejos J.M., Hernandez M.A. Surgical repair of complex rectovaginal fistulas: Report of two cases. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2017;22:31–34. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2017.04.002>.
28. Knutinen M.G., Yi J., Magtibay P., Miller C.T., Alzubaidi S., Naidu S. et al. Colorectal-Vaginal Fistulas: Imaging and Novel Interventional Treatment Modalities. *J Clin Med*. 2018;7(4):87. <https://doi.org/10.3390/jcm7040087>.
29. Yin H.Q., Wang C., Peng X., Xu F., Ren Y.J., Chao Y.Q. et al. Clinical value of endoluminal ultrasonography in the diagnosis of rectovaginal fistula. *BMC Med Imaging*. 2016;16:29. <https://doi.org/10.1186/s12880-016-0131-2>.
30. Vogel J.D., Johnson E.K., Morris A.M., Paquette I.M., Saclarides T.J., Feingold D.L., Steele S.R. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(12):1117–1133. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000733>.
31. Egal A., Etienney I., Atienza P. Endorectal Advancement Flap With Muscular Plication in Anovaginal and Anterior Perineal Fistulas. *Ann Coloproctol*. 2021;37(3):141–145. <https://doi.org/10.3393/ac.2020.04.10.1>.
32. Emile S.H., Khan S.M., Adejumo A., Koroye O. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery*. 2020;167(2):484–492. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.09.012>.
33. D'Ambrosio G., Paganini A.M., Guerrieri M., Barchetti L., Lezoche G., Fabiani B., Lezoche E. Minimally invasive treatment of rectovaginal fistula. *Surg Endosc*. 2012;26:546–550. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1917-5>.
34. Atallah S., Dubose A., Larach S. Vaginal Access Minimally Invasive Surgery for Repair of a Postanastomotic Rectovaginal Fistula: A Video Description of a Novel Method. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(1):126–127. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000683>.
35. Wasilewski N.V., Caycedo-Marulanda A. TAMIS repair of rectovaginal fistula. *Tech Coloproctol*. 2020;24(7):765–766. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02182-0>.
36. Lightner A.L., Dozois E.J., Dietz A.B., Fletcher J.G., Fritton J., Butler G., Faubion W.A. Matrix-Delivered Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy for Refractory Rectovaginal Crohn's Fistulas. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(5):670–677. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz215>.
37. Herreros M.D., Garcia-Olmo D., Guadalajara H., Georgiev-Hristov T., Brandariz L., Garcia-Arranz M. Stem Cell Therapy: A Compassionate Use Program in Perianal Fistula. *Stem Cells Int*. 2019;2019:6132340. <https://doi.org/10.1155/2019/6132340>.
38. Garcia-Arranz M., Herreros M.D., González-Gómez C., de la Quintana P., Guadalajara H., Georgiev-Hristov T. et al. Treatment of Crohn's-Related Rectovaginal Fistula With Allogeneic Expanded-Adipose Derived Stem Cells: A Phase I-IIa Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(11):1441–1446. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0356>.
39. Nikolic M., Stift A., Reinisch W., Vogelsang H., Matic A., Müller C. et al. Allogeneic expanded adipose-derived stem cells in the treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2021;23(1):153–158. <https://doi.org/10.1111/codi.15324>.
40. Panés J., Garcia-Olmo D., Van Assche G., Colombel J.F., Reinisch W., Baumgart D.C. et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1334–1342.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020>.
41. Lansdorp C.A., Gecse K.B., Buskens C.J., Land Wenberg M., Stoker J., Bemelman W.A. et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (HOT-TOPIC): study protocol of a prospective interventional cohort study with one-year follow-up. *Undersea Hyperb Med*. 2019;46(1):45–53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154684>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – П.Н. Мышенцев
 Написание текста – П.Н. Мышенцев, А.И. Кузьмина
 Обзор литературы – П.Н. Мышенцев
 Анализ материала – П.Н. Мышенцев
 Редактирование – П.Н. Мышенцев, С.Е. Каторкин
 Утверждение окончательного варианта статьи – П.Н. Мышенцев, С.Е. Каторкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Pavel N. Myshentsev
 Text development – Pavel N. Myshentsev, Alina I. Kuzmina
 Literature review – Pavel N. Myshentsev
 Material analysis – Pavel N. Myshentsev
 Editing – Pavel N. Myshentsev, Sergey E. Katorkin
 Approval of the final version of the article – Pavel N. Myshentsev, Sergey E. Katorkin

Информация об авторах:

Мышенцев Павел Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; pnmy63@rambler.ru
Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; katorkinse@mail.ru
Кузьмина Алина Игоревна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; alina.cuzmina555@mail.ru

Information about the authors:

Pavel N. Myshentsev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Educational Department of the Department of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; pnmy63@rambler.ru
Sergey E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; katorkinse@mail.ru
Alina I. Kuzmina, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute for Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; alina.cuzmina555@mail.ru

Интрагосударственные различия репродуктивных потерь

Е.А. Матейкович^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, lena-mat777@yandex.ru

В.А. Новикова^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-6109-7331>, vladislavan@mail.ru

В.Е. Радзинский³, <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>, kafedra-aig@mail.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁴ ООО «Эйч-клиник»; 127083, Россия, Москва, ул. 8 Марта, д. 6А, стр. 1

Резюме

Введение. Откладывание материнства коррелирует со снижением естественной фертильности, накоплением отягощенного репродуктивного опыта, соматических и других заболеваний и, как результат, возрастанием риска репродуктивных потерь (РП). Настоящее исследование отражает значимость интрагосударственных различий в структуре и частоте РП жительниц Тюменской области.

Цель. Оценить интрагосударственные различия РП на примере Тюменской области.

Материалы и методы. Выполнено аналитическое исследование. Период исследования – 2016–2021 гг. Анализ подвергался РП в различных автономных округах Тюменской области. Использованы данные медицинской документации.

Результаты и обсуждение. В Тюменской области 94,33% РП происходят ранее 12 нед. беременности. Доля первобеременных от общего числа РП составляет 6,78%, ВИЧ-инфицированных – 2,06%. РП при первой беременности сопряжены со сроком беременности более 12 нед. (ОШ 2,31, 95% ДИ 2,13–2,49), при ВИЧ-инфицировании – менее 12 нед. (ОШ 3,59, 95% ДИ 2,88–4,47). Тюменская область без автономных округов отличается большей сопряженностью РП на сроке беременности до 12 нед. с ВИЧ-инфицированностью в сравнении с Ханты-Мансийским автономным округом – Югрой (ХМАО) (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,67–2,00) и Ямало-Ненецким автономным округом (ЯНАО) (ОШ 7,68, 95% ДИ 6,01–9,81), с 12 до 22 нед. – с ВИЧ-инфицированностью в сравнении с ХМАО (ОШ 1,93, 95% ДИ 1,20–3,09) и ЯНАО (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,30–6,95), с первой беременностью в сравнении с ХМАО (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,07–1,48) и ЯНАО (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,40–2,35). Наибольший контраст отмечен между Тюменской областью и ЯНАО. Более 50% РП на сроке беременности ранее 12 нед. обусловлены медицинским абортom. В Тюменской области без автономных округов на сроке беременности более 12 нед. медицинский аборт по частоте конкурирует с самопроизвольным абортom. Тюменская область без автономных округов показала высокие достижения в тотальном преодолении криминального аборта.

Заключение. На примере Тюменской области показана неуниверсальность интрагосударственной структуры РП. Артифициальные РП доминируют над неартифициальными. Интрагосударственные различия РП требуют учета, мониторинга множества риск-факторов, адаптации к ним мер профилактики, сохранения и восстановления репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: репродуктивные потери, медицинский аборт, самопроизвольный аборт, внематочная беременность, пузырный занос, другие аномальные продукты зачатия, девушки-подростки, репродуктивный возраст

Для цитирования: Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Интрагосударственные различия репродуктивных потерь. *Медицинский совет.* 2023;17(13):191–199. <https://doi.org/10.21518/ms2023-252>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intraterritorial differences in reproductive losses

Elena A. Mateykovich^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, lena-mat777@yandex.ru

Vladislava A. Novikova^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-6109-7331>, vladislavan@mail.ru

Viktor E. Radzinsky³, <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>, kafedra-aig@mail.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

⁴ H-Clinic LLC; 6A, Bldg. 1, 8th March St., Moscow, 127083, Russia

Abstract

Introduction. Postponing motherhood correlates with a decrease in natural fertility, the accumulation of aggravated reproductive experience, somatic and other diseases, and, as a result, an increase in the risk of reproductive losses. The present study reflects the significance of intraterritorial differences in the structure and frequency of reproductive losses among female residents of the Tyumen region.

Aim. To assess intraterritorial differences in reproductive losses on the example of the Tyumen region.

Materials and methods. An analytical study has been carried out. The study period is 2016–2021. Reproductive losses in various autonomous districts of the Tyumen region were analyzed. Used data from medical records.

Results and discussion. In Tyumen region, 94.33% of reproductive losses occur before 12 weeks of gestation. The proportion of primigravidas in the total number of reproductive losses is 6.78%, HIV-infected – 2.06%. Reproductive losses in the first pregnancy is associated with a gestational age of more than 12 weeks (OR 2.31, 95% CI 2.13–2.49), with HIV infection – less than 12 weeks (OR 3.59, 95% CI 2, 88–4.47). Tyumen region without AO is characterized by a greater association of reproductive losses in pregnancy up to 12 weeks with HIV infection in comparison with the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra (KhMAO): OR 1.83, 95% CI 1.67–2.00; and Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (YNAO): OR 7.68, 95% CI 6.01–9.81; from 12 to 22 weeks – with HIV infection compared with KhMAO (OR 1.93, 95% CI 1.20–3.09) and YNAO (OR 3.0, 95% CI 1.30–6, 95), with a first pregnancy compared with KhMAO (OR 1.26, 95% CI 1.07–1.48) and YNAO (OR 1.81, 95% CI 1.40–2.35). The greatest contrast was noted between Tyumen region and YNAO. More than 50% of reproductive losses in pregnancy before 12 weeks is due to medical abortion. In Tyumen region without autonomous regions, at more than 12 weeks of gestation, medical abortion competes in frequency with spontaneous abortion. Tyumen region without AO showed high achievements in the total overcoming of criminal abortion.

Conclusion. On the example of Tyumen region, the non-universality of the intra-territorial structure of the Republic of Poland is shown. Artificial reproductive losses dominate over non-artificial ones. Intraterritorial differences in reproductive losses require taking into account, monitoring many risk factors, adapting measures for their prevention, preservation and restoration of reproductive health to them.

Keywords: reproductive loss, medical abortion, spontaneous abortion, ectopic pregnancy, hydatidiform mole, molar pregnancy, other abnormal products of conception

For citation: Mateykovich E.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E. Intraterritorial differences in reproductive losses. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):191–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-252>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фертильность – естественная способность к зачатию и вынашиванию – подвергается испытанию возрастом [1]. XXI век ознаменовался репродуктивным парадоксом: откладыванием материнства вопреки ожидаемому снижению естественной фертильности, накоплению отягощенного репродуктивного опыта, соматических и других заболеваний и, как результат, возрастанию риска бесплодия и невынашивания беременности (рис. 1).

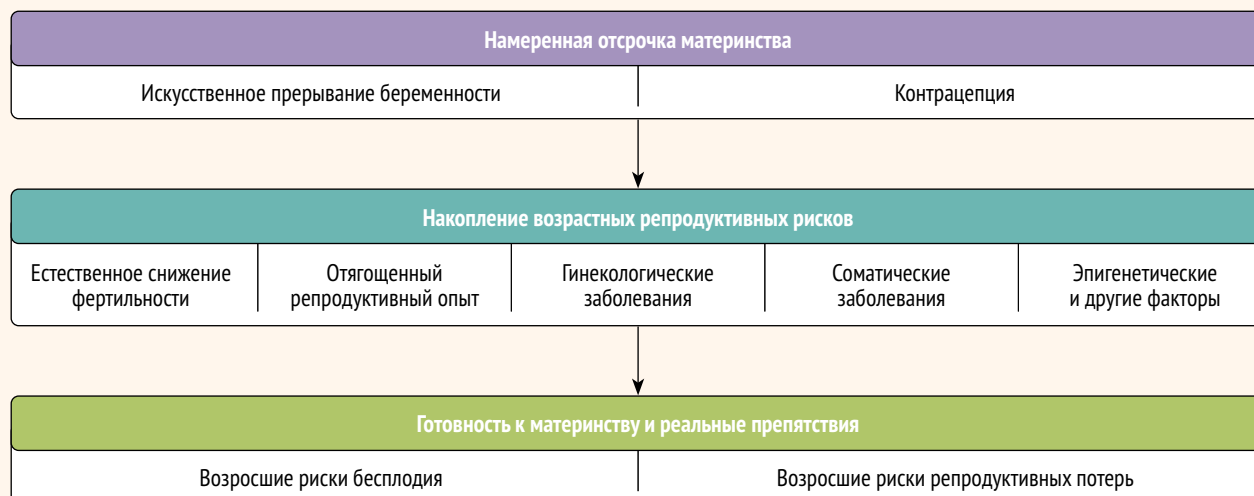
Естественная фертильность либо не реализуется (соблюдается половой покой, применяется контрацепция), либо намеренно прерывается [1]. Материнство откладывается вплоть до критического возраста, накопления эффектов старения репродуктивной системы и отяго-

щенного акушерско-гинекологического, соматического анамнеза. Современное общество относится к историческому типу малодетного репродуктивного поведения. Предпочтение отдается практике регулирования рождаемости, к которой, помимо контрацепции, относят аборт. Абортно-контрацептивное поведение характеризуется поздним вступлением в брак (после 25 лет), высоким уровнем окончательного безбрачия и разводимости [2], в результате – уязвимостью репродуктивного здоровья женщины, накоплением рисков infertility, репродуктивных потерь (РП), невынашивания и недонашивания беременности.

Связанная с возрастом потеря фертильности (age-related fertility loss) требует особых мер по ее сохранению [3–6], вплоть до государственных масштабов.

● **Рисунок 1.** Репродуктивный парадокс современности

● **Figure 1.** The reproductive paradox of modernity



Многообещающей представляется инициатива Совета при Правительстве РФ по вопросам попечительства в социальной сфере – апробация типового проекта «Репродуктивное здоровье», разработка проекта цифровой карты репродуктивного здоровья в Единой государственной системе в сфере здравоохранения (ЕГИССЗ)¹.

Сохраняющаяся с возрастом способность к зачатию не является залогом вынашивания беременности. Позднее материнство повышает риски неблагоприятных краткосрочных и отдаленных репродуктивных последствий [7–9]. Термин РП объединяет широкий спектр неблагоприятных исходов беременности, включая любую потерю продуктов зачатия на всех этапах развития плода, в том числе внематочную беременность [10].

Охрана материнства, своевременная профилактика, диагностика и персонализированное лечение потери беременности сегодня определяют ключевую направленность акушерства и гинекологии, репродуктологии, современной медицины в целом и не только. Сохранению беременности препятствует множество немедицинских риск-факторов: социальных, экологических, этнических, поведенческих и др. [11–14]. Изменчивость факторов риска РП, неидентичность женщин в различных странах и регионах усугубляют проблему, исключают разработку неких универсальных высокоэффективных мер профилактики РП. Невозможно игнорировать неравенство возможностей реализации фертильности в современном обществе. Право на сексуальное и репродуктивное здоровье является неотъемлемой частью права на здоровье, оно декларировано еще в 1966 г. в статье 12 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах. Данное право закреплено Программой действий Международной конференции по народонаселению и развитию более четверти века назад (в 1994 г.)². Однако международные и региональные стандарты по правам человека на сексуальное и репродуктивное здоровье значительно меняются со временем.

Текущие цели и задачи в области сексуального и репродуктивного здоровья обозначены Повесткой дня в области устойчивого развития вплоть до 2030 г.³ Современные достижения в науке, экономике сочетаются в современном мире с бедностью, неравенством доходов, систематической дискриминацией и маргинализацией на основании признаков, расцениваемых Организацией Объединенных Наций как социальные детерминанты сексуального и репродуктивного здоровья, препятствующие реальному пользованию рядом прав⁴. Причины неравенства услуг по охране репродуктивного здоровья созвучны таковым для РП, базируются на поли-

тических, экономических, экологических и культурных факторах, социальном статусе, гендерных и сексуальных различиях, уровне образования, возрасте, этнической принадлежности, религии, доступности и уровне имеющихся медицинских ресурсов⁵ [15–21]. Сопряженность РП, их структуры с социально-экономическими факторами, наличие меж- и внутритерриториальных аспектов остаются крайне неизученными, что обусловило выполнение настоящего исследования.

Цель исследования – сравнить внутритерриториальную структуру РП в Тюменской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное аналитическое исследование. Период исследования – 2016–2021 гг. Анализировались РП в различных автономных округах (АО) Тюменской области: области без автономий, Ямало-Ненецком (ЯНАО) и Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО). Использовали данные медицинской документации – формы №13 «Сведения о беременности с абортным исходом» (утверждена приказом Росстата от 30.12.2020 №863) и № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (утверждена приказом Росстата от 30.12.2020 №863), вкладки к форме №32 «Сведения о регионализации акушерской и перинатальной помощи в родильных домах (отделениях) и перинатальных центрах».

Статистический анализ данных выполняли с помощью компьютерной программы STATISTICA 12.0, пакета анализа данных Microsoft Excel 2013. Значимость различий исходов оценивали на основании отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Тюменской области за исследуемый период количество беременностей с РП (абортным исходом, код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра O00–O08) составило $n = 103\,694$, 94,33% из которых соответствовали сроку беременности менее 12 нед., соответственно 5,67% – от 12 до 22 нед. Доля первобеременных от общего числа составила 6,78% ($n = 7031$), инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) – 2,06% ($n = 2132$), но для абортного исхода при первой беременности был более связан со сроком беременности более 12 нед., чем ранее этого срока (ОШ 2,31, 95% ДИ 2,13–2,49), для абортного исхода при ВИЧ-инфицировании, наоборот: со сроком беременности менее 12 нед., чем позже (ОШ 3,59, 95% ДИ 2,88–4,47) (табл. 1).

Установлены значимые интратерриториальные различия. Особенность Тюменской области без АО определила большая сопряженность беременности с абортным исходом на сроке до 12 нед. с ВИЧ-инфицированностью

¹ Протокол заседания Совета при Правительстве Российской Федерации по вопросам попечительства в социальной сфере от 30 апреля 2020 г. Режим доступа: <https://popchitelny.ru/pdf/scan%20протокола%20ПСП%20№%203%20от%2030%2004%202020.pdf>.

² Programme of Action. Adopted at the International Conference on Population and Development. Cairo, 5–13 September 1994. 20th Anniversary Edition. 296 p. Available at: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/programme_of_action_Web%20ENGLISH.pdf.

³ Цели в области устойчивого развития. Справочное пособие для профсоюзов по Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 года. 118 с. Режим доступа: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_dialogue/---actrav/documents/publication/wcms_618481.pdf.

⁴ Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей 25 сентября 2015 года. 70/1. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года. 44 с. Режим доступа: https://digitalibrary.un.org/record/3923923/files/A_RES_70_1-RU.pdf.

⁵ Комитет по экономическим, социальным и культурным правам. Замечание общего порядка № 22 (2016) о праве на сексуальное и репродуктивное здоровье (статья 12 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах). 20 с. Режим доступа: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G16/089/34/PDF/G1608934.pdf>.

- **Таблица 1.** Общее количество женщин с репродуктивными потерями в Тюменской области в период 2016–2020 гг.
 ● **Table 1.** The total number of women with reproductive losses in the Tyumen region during the period between 2016 and 2020

Параметр	ТО без автономий		ХМАО		ЯНАО		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Беременность с абортным исходом на сроке до 12 недель								
Всего	37 619	100	44 175	100	16 023	100	97 817	100
Первобеременные	2388	6,35	29 70	6,72	876	5,47	6234	6,37
ВИЧ-инфицированные	1192	3,17	777	1,76	68	0,42	2037	2,08
Беременность с абортным исходом на сроке от 12 до 22 недель								
Всего	2972	100	2094	100	811	100	5877	100
Первобеременные	458	15,41	265	12,66	74	9,12	797	13,56
ВИЧ-инфицированные	65	2,19	24	1,15	6	0,74	95	1,62

Примечание. ТО – Тюменская область; ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ; ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

в сравнении с ХМАО (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,67–2,00) и ЯНАО (ОШ 7,68, 95% ДИ 6,01–9,81); на сроке с 12 до 22 нед. – с ВИЧ-инфицированностью в сравнении с ХМАО (ОШ 1,93, 95% ДИ 1,20–3,09) и ЯНАО (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,30–6,95), с первой беременностью в сравнении с ХМАО (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,07–1,48) и ЯНАО (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,40–2,35). Наибольший контраст отмечен между Тюменской областью и ЯНАО.

Интрагосударственно различалась динамика РП первобеременных и ВИЧ-инфицированных в Тюменской области с АО в изучаемый период (рис. 2).

Отличием Тюменской области без автономий от ХМАО и ЯНАО явилась многократно более высокая, прогрессивно растущая с 2016 по 2018 г. частота ВИЧ-инфицированных, внезапно обрывающаяся до нуля с 2019 г. Синхронным скачком частоты РП среди первобеременных на сроке более 12 нед. во всех субъектах Тюменской области отмечился 2019 г., более всего – в ЯНАО (близкий к трехкратному росту частоты). Структура РП в Тюменской области оказалась далекой от единообразия, имела внутрисубъектную особенность (рис. 3).

Более половины РП на сроке беременности менее 12 нед. составил медицинский аборт, в Тюменской области без АО – около 70%. На сроке беременности более 12 нед. самым многочисленным видом РП стал самопроизвольный аборт, который в Тюменской области без АО конкурировал по частоте с медицинским абортном.

Для каждого субъекта Тюменской области установлена специфичная РП в конкретном гестационном интервале – до или после 12 нед. беременности (табл. 2).

Тюменская область без АО показала высокие достижения в тотальном преодолении пережитка прошлого – криминального аборта, прецеденты которого до и после 12 нед. беременности в единичных случаях сохранились в ЯНАО (1,35% от общего числа РП в данном субъекте Тюменской области) и ХМАО (0,05%). ЯНАО оказался лидером по частоте внебольничного аборта после 12 нед. беременности – 0,12% в сравнении с 0,05% в ХМАО и полным отсутствием в области. Связь субъекта Тюменской области с конкретным видом РП представлена в табл. 3.

- **Таблица 2.** Особенности репродуктивных потерь отдельного субъекта Тюменской области

- **Table 2.** Features of reproductive losses in the particular entity of the Tyumen region

Репродуктивная потеря	Контрастирующий субъект ТО
Беременность с абортным исходом до 12 недель	
Внематочная беременность	Наименьшая частота в ХМАО. Частота выше в ТО (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,14–1,27) и ЯНАО (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,13–1,29)
Другие аномальные продукты зачатия	Наибольшая частота в ХМАО в сравнении с ТО (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,79–1,92) и ЯНАО (ОШ 1,30, 95% ДИ 1,25–1,36)
Пузырный занос	Наибольшая частота в ХМАО в сравнении с ТО (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,10–2,38)
Медицинский аборт	Наибольшая частота в ТО в сравнении с ХМАО (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,41–1,49) и ЯНАО (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,41–1,52)
Другие виды аборта (криминальный)	Наибольшая частота в ЯНАО в сравнении с ХМАО (ОШ 26,36, 95% ДИ 17,14–40,52), в ТО отсутствует
Самопроизвольный аборт	Наибольшая частота в ЯНАО в сравнении с ТО (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,09–1,21) и ХМАО (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,20–1,32)
Беременность с абортным исходом с 12 до 22 недель	
Другие аномальные продукты зачатия	Наибольшая частота в ХМАО в сравнении с ТО (ОШ 4,04, 95% ДИ 3,42–4,77) и ЯНАО (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,42–2,17)
Медицинский аборт (по медицинским показаниям)	Наибольшая частота в ТО в сравнении с ХМАО (ОШ 2,28, 95% ДИ 2,02–2,57) и ЯНАО (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,27–1,75)
Аборт неуточненный (внебольничный)	Наибольшая частота в ЯНАО в сравнении с ТО (ОШ 12,77, 95% ДИ 5,70–28,61) и ХМАО (ОШ 2,56, 95% ДИ 1,65–3,98)

Примечание. ТО – Тюменская область; ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ; ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Обращает на себя внимание доминирование в структуре РП женщин Тюменской области без АО и ЯНАО намеренного прерывания беременности, включая поздние сроки.

● **Рисунок 2.** Динамика интратерриториальных различий репродуктивных потерь первобеременных и ВИЧ-инфицированных в Тюменской области с автономиями в период 2016–2020 гг.

● **Figure 2.** Changes in intraterritorial differences in the reproductive losses of primigravida and HIV-infected women in the Tyumen region with autonomies during the period between 2016 and 2020



Частота (в %) рассчитана от общего числа женщин соответствующего субъекта Тюменской области, года и срока беременности с изучаемым параметром (первой беременностью или ВИЧ-инфицированием).

ОБСУЖДЕНИЕ

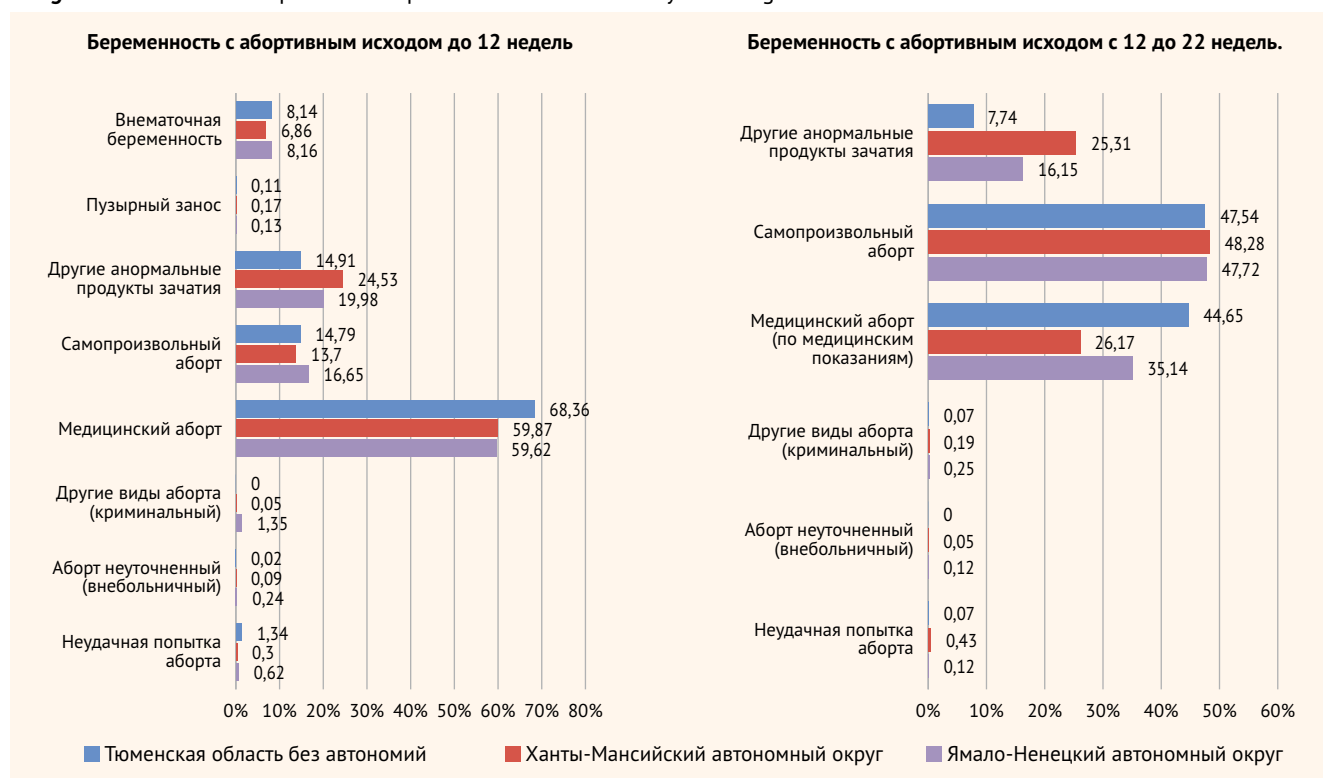
Настоящее исследование предприняло попытку отразить значимость интратерриториальных различий в структуре и частоте РП жительниц Тюменской области. Дефицит сведений используемой медицинской документации ограничивал оценку множества указанных выше факторов, но позволил обобщить специфику РП каждой автономии Тюменской области.

Подтверждено отношение жительниц Тюменской области к абортно-контрацептивному поведению совре-

менной женщины, более всего – в ее административном центре. Однако структура РП внутри территории оказалась неуниверсальной и изменчивой. Для интратерриториальных различий имеются предпосылки не только медицинского рода. Эффективность профилактики РП определяют территориальные характеристики и численность населения субъектов РФ.

В Тюменском регионе с начала 2000-х гг. естественный прирост населения доминировал над миграционным [22, 23]. В данном аспекте представляет интерес внутренняя миграция в нефтегазовый регион – Тюменскую

● **Рисунок 3.** Интратерриториальная структура репродуктивных потерь в Тюменской области с автономиями в 2016–2020 гг.
● **Figure 3.** Intraterritorial pattern of reproductive losses in the Tyumen region with autonomies in 2016–2020



Частота (%) рассчитана от общего числа женщин с репродуктивными потерями соответствующего субъекта Тюменской области, года и срока беременности.

● **Таблица 3.** Вид репродуктивных потерь
● **Table 3.** Type of reproductive losses

Субъект ТО	Беременность с абортным исходом	
	до 12 недель	с 12 до 22 недель
ТО без АО	Медицинский аборт	Медицинский аборт (по медицинским показаниям)
	Внематочная беременность	
ХМАО	Другие аномальные продукты зачатия	Другие аномальные продукты зачатия
	Пузырный занос	
ЯНАО	Другие виды аборта (криминальный)	Аборт неуточненный (внебольничный)
	Самопроизвольный аборт	
	Внематочная беременность	

Примечание. ТО – Тюменская область; ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ; ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ; АО – автономный округ.

область, занимающую второе место по России, конкурируя только с Москвой (рис. 4) [24, с. 77].

В России известны две группы регионов с наибольшими значениями сальдо миграционного прироста экономически активного населения в возрасте 15–72 лет (табл. 4) [25]. Тюменская область отнесена к одной из 12 притягивающих групп регионов, что в ракурсе репродуктивных проблем остается крайне неизученным аспектом.

Миграционные риски РП до конца не изучены.

Международная трудовая миграция связана с заболеванием педикулезом и хроническими вирусными гепати-

● **Рисунок 4.** Основные субъекты Российской Федерации, принимающие внутренних временных трудовых мигрантов в 2018 г.

● **Figure 4.** Main constituent entities of the Russian Federation welcoming internal temporary labour migrants in 2018



тами, но иммиграция и легальная трудовая занятость никак не влияют на заболеваемость ВИЧ. Систематизация связей между миграцией, социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями и репродуктивными здоровьем и РП, к сожалению, отсутствует. Обращает на себя внимание выявленная в настоящем исследовании большая сопряженность беременности с абортным исходом на сроке до и после 12 нед. с ВИЧ-инфицированностью у жительниц Тюменской области без АО в сравнении с ХМАО и ЯНАО.

Судить о влиянии новой коронавирусной инфекции, отнесенной к представляющим опасность для окружающих

● **Таблица 4.** Группы регионов с наибольшим и наименьшим сальдо миграционного прироста экономически активного населения

● **Table 4.** Groups of regions with the largest and smallest positive migration balance of the economically active population

 Притягивающие регионы (n = 12):	 Отдающие регионы (n = 21):
Московская область, Ленинградская область, Краснодарский край, Калининградская область, Республика Татарстан, Калужская область, Тюменская область, Белгородская область, Новосибирская область, Воронежская область	Магаданская область, Республика Коми, Республика Калмыкия, Еврейская автономная область, Мурманская область, Курганская область, Забайкальский край, Республика Северная Осетия - Алания, Архангельская область, Оренбургская область, Республика Бурятия, Чувашская Республика, Кабардино-Балкарская Республика, Кировская область, Республика Дагестан, Алтайский край, Карачаево-Черкесская Республика, Кемеровская область Кузбасс, Республика Саха (Якутия), Иркутская область, Удмуртская Республика

заболеваниям, на репродуктивный потенциал женщины пока преждевременно. Для этого необходима систематизация, анализ сведений с учетом возможных меж- и внутритерриториальных различий.

Различие демографической устойчивости макрорегионов РФ [26–28] в реальности не подкреплено адаптированными меж- и внутритерриториальными мерами по сохранению/восстановлению репродуктивной функции, профилактики РП. Серьезный вызов реализации фертильности бросает возраст современной матери. Его средние значения в РФ составили в 2019 г. 28,70 года. Уральский федеральный округ (УрФО) не является исключением (рис. 5).

Возрастное превосходство продемонстрировала Свердловская область (28,98 года), за ней следует Тюменская область (28,7 года) с внутритерриториальной доминантой возраста в Тюменской области без АО (28,77 года). Настораживает различие возраста материнства в других федеральных округах РФ. Например, средний возраст матери в Северо-Кавказском федеральном округе не превышал 28-летний рубеж (27,74 года),

во входящей в него Чеченской Республике он составлял 27,73 года, но в Республике Ингушетия (29,22 года) и Северная Осетия-Алания (29,27 года) превышал его. В Центральном федеральном округе средний показатель перешагнул 29-летний рубеж (29,10 года), больше всего за счет двух территорий – Ярославской области (29,19 года) и г. Москвы (29,83 года). Пик среднего возраста матери в РФ показал Северо-Западный федеральный округ, приблизившись к 30-летним границам (29,54 года), а конкретно в г. Санкт-Петербурге перешагнул его (30,27 года).

Результаты представленного анализа переключаются с тревожными особенностями суммарного коэффициента рождаемости (СКР) в РФ и его территориальными различиями [29] (табл. 5).

СКР снизился с 2015 по 2020 г. с 1,78 до 1,51. К регионам с максимальными значениями СКР отнесены Республика Тыва (2,97), Чеченская Республика (2,57), Ямало-Ненецкий автономный округ (2,26), Республика Алтай (2,09) и Сахалинская область (1,97); к регионам с минимальными значениями – Саратовская область (1,23), Пензенская область (1,23), Смоленская область (1,16),

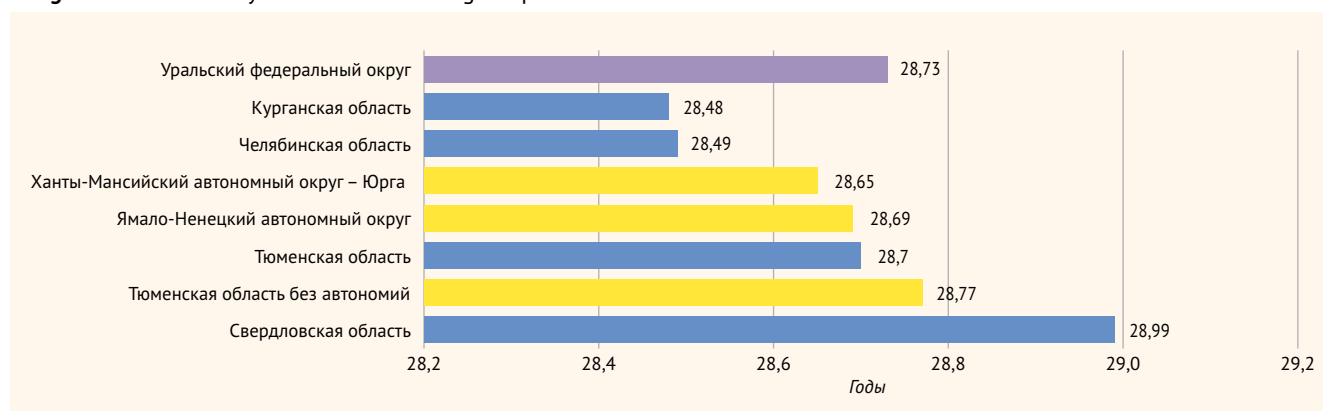
● **Таблица 5.** Суммарный коэффициент рождаемости в России в период 2015–2020 гг.

● **Table 5.** Average age of mothers in the regions of the Ural Federal District in 2019

Федеральный округ / субъект	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Российская Федерация	1,78	1,76	1,62	1,58	1,5	1,5
Уральский федеральный округ	1,97	1,92	1,76	1,72	1,62	1,63
Курганская область	2,12	2,03	1,88	1,78	1,64	1,63
Свердловская область	1,95	1,91	1,76	1,7	1,62	1,6
Челябинская область	1,84	1,81	1,61	1,57	1,48	1,48
Тюменская область	2,07	2,01	1,88	1,85	1,76	1,79
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	2,07	2,02	1,88	1,87	1,76	1,78
Ямало-Ненецкий автономный округ	2,19	2,08	1,95	1,9	1,83	1,9
Тюменская область (без автономий)	2,06	2	1,88	1,85	1,75	1,77

● **Рисунок 5.** Средний возраст матерей в регионах Уральского федерального округа в 2019 г.

● **Figure 5.** Total fertility rate in Russia during the period between 2015 and 2020



Республика Мордовия (1,12) и Ленинградская область (1,06). В УрФО СКР в период 2015–2020 гг. стабильно превышал показатели РФ, но не достигал значения 2,0. Из общего тренда выбивались два субъекта – Курганская область (СКР до 2,12) и ЯНАО (СКР до 2,19). 2017 г. обозначил точку отсчета отрицательной динамики – устойчивого снижения СКР по всей стране, за исключением Тюменской области. Несмотря на показатели менее 2,0, СКР в Тюменском регионе в целом превышал таковые в других субъектах УрФО. Экстраполируя эти сведения на результаты представленного исследования, глубокое сожаление вызывает чрезмерно высокая частота искусственных абортов: превышающая 50% от РП в Тюменской области в целом и приближающаяся к 70% в Тюменской области без АО.

Отсутствие единообразия СКР по регионам РФ как отражение социально-экономического развития характеризуется поляризацией репродуктивного поведения, уникальность которого для РФ определяется сочетанным ростом бездетности (т. е. сокращения рождаемости первых детей) и многодетности [30]. 2020 г. ознаменовал перелом тенденции к сокращению рождаемости первого ребенка (СКР1) и устойчивому росту СКР по третьим и последующим детям (СКР3+). Рост СКР1 более всего отмечен в Московской, Магаданской областях, Ингушетии, Кабардино-Балкарии, Камчатском крае, Карачаево-Черкесии, Дагестане, ЯНАО, Тюменской области (без АО); СКР3+ – в Республике Тыве, Республике Адыгее, Московской, Калужской областях, Республике Марий Эл, ХМАО, ЯНАО,

Чувашии, Кабардино-Балкарии, Еврейской автономной области. Настоящее исследование обозначило реальные риски РП для первобеременных, дополнительные причины низкого СКР1 в Тюменской области. Очевидно, что демографическая поляризация, сосуществование двух диаметрально противоположных репродуктивных моделей – бездетности и многодетности – напрямую сопряжена с репродуктивным здоровьем женщины, ее желанием воспроизводства и способностью к нему.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере Тюменской области показана неуниверсальность интратерриториальной структуры и частоты РП. Искусственные РП доминируют над естественными. Экстремальность проблематики репродуктивного здоровья современной женщины подтверждается рисками РП при первой беременности. Недооценка миграции, женской – с учетом рисков РП и мужской – с учетом рисков «прибывающего» потенциального полового партнера, усугубляют неравенство прав на репродуктивное здоровье пары. Наличие интратерриториальных различий РП требует мониторинга множества факторов, адаптации к ним профилактических мер по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья.

Поступила / Received 29.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2023
Принята в печать / Accepted 26.06.2023

Список литературы / References

- Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петрова М.С., Логвинов С.В. Современный взгляд на естественную фертильность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(2):4–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush20171724-12>.
- Petrov I.A., Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A., Petrova M.S., Logvinov S.V. The current view of natural fertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(2):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20171724-12>.
- Сакевич В.И., Денисов Б.П. Репродуктивное здоровье населения и проблема абортов в России: новейшие тенденции. *Социологические исследования*. 2019;11(1):140–151. <https://doi.org/10.31857/S013216250007457-5>.
- Sakevich V.I., Denisov B.P. The latest trends in reproductive health and the problem of abortion in Russia. *Sotsiologicheskie issledovaniya*. 2019;11(1):140–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S013216250007457-5>.
- Ростовская Т.К., Шабунцова А.А. (ред.). *Демографическое самочувствие регионов России. Национальный демографический доклад-2021*. М.: ФНИСЦ РАН; 2021. 138 с. <https://doi.org/10.19181/monogr.978-5-89697-369-0.2021>.
- Rostovskaya T.K., Shabunova A.A. (eds.). *Demographic well-being of Russian regions. National Population Report 2021*. Moscow: Federal Research Sociological Center RAS; 2021. 138 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.19181/monogr.978-5-89697-369-0.2021>.
- Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A., Chuva de Sousa Lopes S.M., Demeestere I. et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633–634. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>.
- Liu K.E., Case A. No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(8):685–695. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.12.004>.
- Паскар С.С., Калугина А.С. Современные тенденции позднего материнства. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(3):9–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181839-12>.
- Paskar S.S., Kalugina A.S. Current trends in late motherhood. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(3):9–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20181839-12>.
- Доброхлеб В.Г. Демографическое старение в аспекте гендерных проблем современной России. *Народонаселение*. 2020;23(2):5–13. <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.2.1>.
- Dobrokhleb V.G. Demographic aging in the aspect of gender problems in modern Russia. *Population*. 2020;23(2):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.2.1>.
- Серова О.Ф., Седая Л.В., Шутикова Н.В. Исходы беременности у женщин в старшем репродуктивном возрасте. *Доктор.Ру*. 2020;19(1):12–15. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-1-12-15>.
- Serova O.F., Sedaya L.V., Shutikova N.V. Pregnancy outcomes in women of later reproductive age. *Doctor.Ru*. 2020;19(1):12–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-1-12-15>.
- Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2011;(6). Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/>.
- Starodubov V.I., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. Reproductive losses as medical social problem in demographic development of Russia. *Social Aspects of Population Health*. 2011;(6). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2022;117(1):53–63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.10.007>.
- Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podesek M., Stephenson M.D., Fisher J. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6).
- The Lancet. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet*. 2021;397(10285):1597. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00954-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00954-5).
- Бушмелева Н.Н. Репродуктивные потери и пути их снижения в регионе (на примере Удмуртской Республики). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2014;(4). Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/596/30/>.
- Bushmeleva N.N. Reproductive loss and ways to reduce it in the region (exemplified by the Udmurtian Republic). *Social Aspects of Population Health*. 2014;(4). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/596/30/>.
- Волова Л.Ю., Родина Е.В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера. *Журнал инфектологии*. 2014;6(2):76–82. Режим доступа: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/242>.
- Volova L.Yu., Rodina E.V. HIV epidemic situation among small indigenous populations of Northeast Russia. *Journal Infectology*. 2014;6(2):76–82. (In Russ.) Available at: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/242>.

16. Hall K.S., Moreau C., Trussell J. Determinants of and disparities in reproductive health service use among adolescent and young adult women in the United States, 2002–2008. *Am J Public Health*. 2012;102(2):359–367. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300380>.
17. Murray Horwitz M.E., Pace L.E., Ross-Degnan D. Trends and Disparities in Sexual and Reproductive Health Behaviors and Service Use Among Young Adult Women (Aged 18–25 Years) in the United States, 2002–2015. *Am J Public Health*. 2018;108(5):S336–S343. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304556>.
18. Ogundele O.J., Pavlova M., Groot W. Inequalities in reproductive health care use in five West-African countries: A decomposition analysis of the wealth-based gaps. *Int J Equity Health*. 2020;19(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12939-020-01167-7>.
19. Sutton M.Y., Anachebe N.F., Lee R., Skanes H. Racial and Ethnic Disparities in Reproductive Health Services and Outcomes, 2020. *Obstet Gynecol*. 2021;137(2):225–233. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004224>.
20. Habte A., Dessu S., Bogale B., Lemma L. Disparities in sexual and reproductive health services utilization among urban and rural adolescents in southern Ethiopia, 2020: a comparative cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2022;22(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12634-x>.
21. Ng K.Y.B., Cherian G., Kermack A.J., Bailey S., Macklon N., Sunkara S.K., Cheong Y. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep*. 2021;11(1):7081. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86445-2>.
22. Малков П.В., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бобылев С.Н., Бугакова Н.С., Гохберг Л.М. и др. (ред.). *Россия в цифрах*. 2020. М.: Росстат; 2020. 550 с. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/GOYirKPV/Rus_2020.pdf. Malkov P.V., Baranov E.F., Bezborodova T.S., Bobylev S.N., Bugakova N.S., Gokhberg L.M. et al. (ed.). *Russia in numbers*. 2020. Moscow: Rosstat; 2020. 550 p. (In Russ.) Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/GOYirKPV/Rus_2020.pdf.
23. Рязанцев С.В. (ред.). *Демографическое развитие России: тенденции, прогнозы, меры. Национальный демографический доклад – 2020*. М.: Объединенная редакция; 2020. 156 с. Режим доступа: https://www.isras.ru/files/File/publ/Nats_demograf_doklad_2020.pdf. Ryazantsev S.V. (ed.). *Demographic development of Russia: trends, forecasts, measures. National Demographic Report – 2020*. Moscow: Obiedinnennaya redaktsiya; 2020. 156 p. (In Russ.) Available at: https://www.isras.ru/files/File/publ/Nats_demograf_doklad_2020.pdf.
24. Комбарова Т.В. Некоторые детерминанты прироста населения в Тюменском регионе. В: Кузьмин А.И. (ред.). *Демографическая и семейная политика в контексте целей устойчивого развития: сборник статей IX Уральского демографического форума, г. Екатеринбург, 8–9 июня 2018 г.* Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН; 2018. Т. 1. С. 168–172. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uozsbs>. Kombarova T.V. Some determinants of population growth in the Tyumen region. In: Kuzmin A.I. (ed.). *Demographic and family policy in the context of sustainable development goals: collection of articles of the 9th Ural demographic forum, Yekaterinburg, June 8–9, 2018*. Yekaterinburg: Institute of Economics of the Ural Branch RAS; 2018. Vol. 1, pp. 168–172. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/uozsbs>.
25. Кудеева М., Редозубов И. Влияние миграционных потоков на экономическую активность и рынок труда России в целом и региональном аспекте. *Серия докладов об экономических исследованиях. Декабрь 2021*. М.: Банк России; 2021. 45 с. Режим доступа: https://www.cbr.ru/StaticHtml/File/131869/wp_khab_dec.pdf. Kudaeva M., Redozubov I. *The impact of migration flows on economic activity and the labor market in Russia in general and in the regional aspect. A series of reports on economic research. December 2021*. Moscow: Bank of Russia; 2021. 45 p. (In Russ.) Available at: https://www.cbr.ru/StaticHtml/File/131869/wp_khab_dec.pdf.
26. Неклюдова Н.П., Лифшиц М.Л. Влияние международной трудовой миграции на распространение заболеваний, представляющих опасность для окружающих. В: Кузьмин А.И. (ред.). *Демографический потенциал стран ЕАЭС: Сборник статей VIII Уральского демографического форума, Екатеринбург, 8–9 июня 2017 г.* Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН; 2017. Т. 2. С. 334–337. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ylkfrq>. Neklyudova N.P., Lifshits M.L. The impact of international labor migration on the spread of diseases that pose a danger to others. In: Kuzmin A.I. (ed.). *Demographic potential of the EAEU countries: collection of articles of the 8th Ural demographic forum, Yekaterinburg, June 8–9, 2017*. Yekaterinburg: Institute of Economics of the Ural Branch RAS; 2017. Vol. 2, pp. 334–337. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ylkfrq>.
27. Лифшиц М.Л., Неклюдова Н.П. Влияние международной и внутренней миграции на распространение некоторых инфекционных заболеваний и наркомании в регионах РФ. *Экономика региона*. 2019;15(4):1184–1198. <https://doi.org/10.17059/2019-4-17>. Lifshits M.L., Neklyudova N.P. The impact of the external and internal migration on the prevalence of some infectious diseases and drug addiction in the Russian regions. *Economy of Regions*. 2019;15(4):1184–1198. (In Russ.) <https://doi.org/10.17059/2019-4-17>.
28. Рой О.М. Демографическая устойчивость территории: методология оценки. В: Кузьмин А.И. (ред.). *Демографическая и семейная политика в контексте целей устойчивого развития: сборник статей IX Уральского демографического форума, г. Екатеринбург, 8–9 июня 2018 г.* Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН; 2018. Т. 1. С. 38–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ghomys>. Roy O.M. Demographic sustainability of the territory: methodology of evaluation. In: Kuzmin A.I. (ed.). *Demographic and family policy in the context of sustainable development goals: collection of articles of the 9th Ural demographic forum, Yekaterinburg, June 8–9, 2018*. Yekaterinburg: Institute of Economics of the Ural Branch RAS; 2018. Vol. 1, pp. 38–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ghomys>.
29. Малков П.В., Михеева Л.Ю., Смелов П.А., Рыбальченко С.И., Клочкова Е.Н., Никитина С.Ю. и др. (ред.). *Семья и дети в России. 2021*. М.: Росстат; 2021. 116 с. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Semia_i_deti.pdf. Malkov P.V., Mikheeva L.Yu., Smelov P.A., Rybalchenko S.I., Klochkova E.N., Nikitina S.Yu. et al. (ed.). *Family and children in Russia*. 2021. Moscow: Rosstat; 2021. 116 p. (In Russ.) Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Semia_i_deti.pdf.
30. Казенин К.И. Рождаемость в России в 2020 г.: региональная динамика. *Экономическое развитие России*. 2021;28(3):50–54. Режим доступа: http://www.edrussia.ru/images/pdf/2021/03/red_0321_Kazenin.pdf. Kazenin K.I. Birth rate in Russia in 2020: regional dynamics. *Russian Economic Development*. 2021;28(3):50–54. (In Russ.) Available at: http://www.edrussia.ru/images/pdf/2021/03/red_0321_Kazenin.pdf.

Информация об авторах:

Матейкович Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, директор Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Давудельная, д. 1; lena-mat777@yandex.ru

Новикова Владислава Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач – акушер-гинеколог, ООО «Эйч-клиник»; 127083, Россия, Москва, ул. 8 Марта, д. 6А, стр. 1; vladislavan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; kafedra-aig@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Mateykovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Director of the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; lena-mat777@yandex.ru

Vladislava A. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Obstetrician-Gynecologist, H-Clinic LLC; 6A, Bldg. 1, 8th March St., Moscow, 127083, Russia; vladislavan@mail.ru

Viktor E. Radzinsky, Corr. Member RAS, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kafedra-aig@mail.ru

Особенности течения беременности и состояния здоровья новорожденных при задержке роста плода

М.В. Волочаева, <https://orcid.org/0000-0001-8953-7952>, volochaeva.m@yandex.ru

Н.Е. Кан, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

В.Л. Тютюнник[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiounnik@mail.ru

Ш.Р. Гасимова, <https://orcid.org/0009-0001-2626-6670>, shagane2501@mail.ru

А.Г. Борисова, <https://orcid.org/0009-0004-5234-1584>, vuv92@list.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Формирование задержки роста плода начинается задолго до антенатальной реализации данного патологического состояния, проявляющегося в снижении темпом роста, а именно с момента оплодотворения и начала инвазии трофобласта. Данные о возможных факторах риска развития данной патологии, их сочетании с различными преморбидными состояниями у беременной являются контраверсионными.

Цель. Изучить особенности течения беременности, родов, а также состояния здоровья новорожденных при задержке роста плода.

Материалы и методы. Ретроспективное когортное исследование проведено на основании анализа 1574 историй родов беременных с диагнозами «задержка роста плода», «плацентарная недостаточность», а также женщин с физиологически протекающей беременностью в период с 2016 по 2021 г. Согласно критериям включения и исключения было обследовано 408 пациенток. Основную группу составили 202 беременные с диагностированной задержкой роста плода, группу сравнения – 206 пациенток с физиологически протекающей беременностью, без задержки роста плода, родоразрешенных в сроках, соответствующих срокам в основной группе.

Результаты. На основании проведенного исследования проведено уточнение факторов риска и преморбидных состояний, участвующих в развитии задержки роста плода (соматическая и гинекологическая заболеваемость, особенности течения беременности). Актуализирован вопрос о необходимости их учета для осуществления предикции данного патологического процесса. Кроме того, проведен анализ сроков и способа родоразрешения в изучаемых группах. При проведении оценки состояния здоровья новорожденных в группе с задержкой роста плода выявлена более высокая частота осложнений в раннем неонатальном периоде.

Заключение. Вышеперечисленное требует дальнейшего исследования механизмов формирования задержки роста плода для разработки современных патогенетических подходов к профилактике и лечению данного заболевания.

Ключевые слова: задержка роста плода, факторы риска, неонатальная заболеваемость, фетальное программирование, беременность

Для цитирования: Волочаева М.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Гасимова Ш.Р., Борисова А.Г. Особенности течения беременности и состояния здоровья новорожденных при задержке роста плода. *Медицинский совет*. 2023;17(13):200–205. <https://doi.org/10.21518/ms2023-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of pregnancy and health of newborns with intrauterine growth restriction

Maria V. Volochaeva, <https://orcid.org/0000-0001-8953-7952>, volochaeva.m@yandex.ru

Natalia E. Kan, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Victor L. Tyutyunnik[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiounnik@mail.ru

Shagone R. Gasymova, <https://orcid.org/0009-0001-2626-6670>, shagane2501@mail.ru

Anastasia G. Borisova, <https://orcid.org/0009-0004-5234-1584>, vuv92@list.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The development of intrauterine growth restriction (IUGR) begins with fertilization and trophoblast invasion. IUGR is manifested in a decrease in fetal growth rate. However, data on risk factors for fetal growth retardation, their combination with various chronic diseases in a pregnant woman are contradictory.

Objective. To study the features of the course of pregnancy, childbirth, the health status of newborns with IUGR.

Materials and methods. The study was a retrospective cohort study. At the first stage, we analyzed 1574 birth histories with a diagnosis of IUGR, placental insufficiency, women with normal pregnancy who gave birth (2016–2021). According to the inclusion and exclusion criteria, 408 women were included in the study. The women were divided into 2 groups. The first group included 202 pregnant women with a diagnosis of IUGR. In the second Group – 206 pregnant women with normal pregnancy, without IUGR, delivered at the time corresponding to the terms in the main group.

Results. We have clarified the risk factors and premorbid conditions involved in the development of IUGR (somatic and gynecological morbidity, pregnancy course). Their analysis is necessary to predict IUGR. The analysis of the timing and method of delivery in the studied groups was carried out. A higher incidence of complications in the early neonatal period was revealed when assessing the health status of newborns with IUGR.

Conclusion. Thus, the study of the mechanisms of IUGR formation in the future will allow the development of modern pathogenetic approaches to prevention and treatment.

Keywords: intrauterine growth restriction, risk factors, neonatal morbidity, fetal programming, pregnancy

For citation: Volochaeva M.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Gasymova S.R., Borisova A.G. Features of the course of pregnancy and health of newborns with intrauterine growth restriction. *Meditsinskiy sovet.* 2023;17(13):200–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-173>.

Conflicts of interest: the authors declare that there are no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода является актуальной медико-социальной проблемой. В ее основе как болезни лежит сложный полиэтиологический процесс, происходящий не только на территории плаценты, но и плода, в ходе которого происходит снижение темпов антенатального роста у ребенка. На формирование задержки роста плода оказывают влияние такие факторы, как социально-экономический статус женщины (в том числе алкогольная, никотиновая или наркотическая зависимость), уровень загрязнения окружающей среды (проживание в мегаполисе или сельской местности), физическая активность беременной, качество медицинской помощи и целый ряд других показателей [1]. В структуре перинатальной смертности задержка роста плода занимает 2-е место и составляет около 30% от числа всех мертворождений в мировой статистике и является одной из ведущих причин ятрогенных преждевременных родов и внутриутробной гипоксии плода, что приводит в свою очередь к увеличению риска перинатальной заболеваемости и смертности в постнатальном периоде, а также долгосрочных последствий для здоровья у детей, рожденных с задержкой роста по сравнению с популяционными показателями. Все больше исследований доказывают участие недостаточного роста плода в процессе программирования метаболического синдрома, почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также в активизации процессов нейровоспаления в будущем у детей [2, 3]. Популяционные исследования показывают, что сложное взаимодействие между генетическим кодом плода и окружающей его перинатальной средой определяет восприимчивость к специфическим заболеваниям во взрослой жизни: гипертонии, сахарному диабету, дислипидемии и нарушениям свертываемости крови. Это явление известно как «фетальное программирование», когда внутриутробное повреждение приводит к функциональным изменениям в ключевых органах, сохраняющихся постанатально

и повышающих риск заболеваний во взрослом возрасте [4, 5]. Задержка роста плода – это клиническое проявление попытки реализации «адекватного его развития» в «неадекватной внутриутробной среде», заключающееся в активизации процессов антенатальной адаптации. При этом происходит первичное повреждение различной этиологии, что программирует более высокую восприимчивость к болезням во взрослом возрасте при влиянии вторичных факторов, таких как окружающая среда, образ жизни, факторов риска [4, 5]. Также известно, что эпигенетические модификации являются ключевыми событиями в трансгенерационном программировании задержки роста плода и как следствие роста заболеваемости в более взрослом возрасте. Данный эффект воздействует одновременно на мать, плод и следующее поколение, фактически содержащееся в зародышевой линии клеток плода [6, 7]. Стремление к расширению знаний о факторах риска и пусковых механизмах, лежащих в основе данных ассоциаций заболеваний, о возможных потенциально обратимых эпигенетических изменениях поможет улучшить методы скрининга и оптимизировать первичную профилактику долгосрочных осложнений при задержке роста плода [5]. Таким образом, высокая частота перинатальных осложнений и отдаленных последствий в детском возрасте обуславливает актуальность проведения исследований по уточнению факторов риска, изучению особенностей течения беременности, родов, вносящих свой вклад в развитие данного осложнения.

Цель – изучить особенности течения беременности, родов, а также состояние здоровья новорожденных при задержке роста плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ 1574 историй родов беременных с диагнозами «задержка роста плода», «плацентарная недостаточность», а также женщин с физиологически протекающей беременностью, наблюдавшихся и родо-

разрешенных в 2016–2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Согласно поставленной цели исследования, было проведено ретроспективное когортное исследование для уточнения факторов риска и преморбидных состояний. Проведен поэтапный анализ факторов риска, соматического, гинекологического анамнеза беременных женщин в исследуемых группах, а также особенностей течения беременности и родоразрешения. Проведена комплексная оценка состояния здоровья новорожденных после рождения на этапе госпитализации в неонатальные отделения.

Критериями включения были: отсутствие тяжелой соматической и гинекологической патологии у беременных женщин в возрасте от 18 до 45 лет, с одноплодной беременностью, без хромосомной патологии и/или врожденных пороков развития у плода, с антенатально выставленным диагнозом «задержка роста плода» (согласно критериям Delphi). Оценка массо-ростовых показателей постнатально у новорожденных проводилась согласно центильным кривым INTERGROWTH-21.

Критериями исключения явились: многоплодная беременность, хромосомная патология и пороки развития плода, тяжелая экстрагенитальная патология и беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Согласно критериям в исследование было включено 408 пациенток. Основную группу составили 202 беременные с диагностированной задержкой роста плода. Группу сравнения – 206 женщин с физиологически протекающей беременностью, без задержки роста плода, родоразрешенных в сроках, соответствующих срокам в основной группе.

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica 12.6, SPSS Statistics. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц

сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

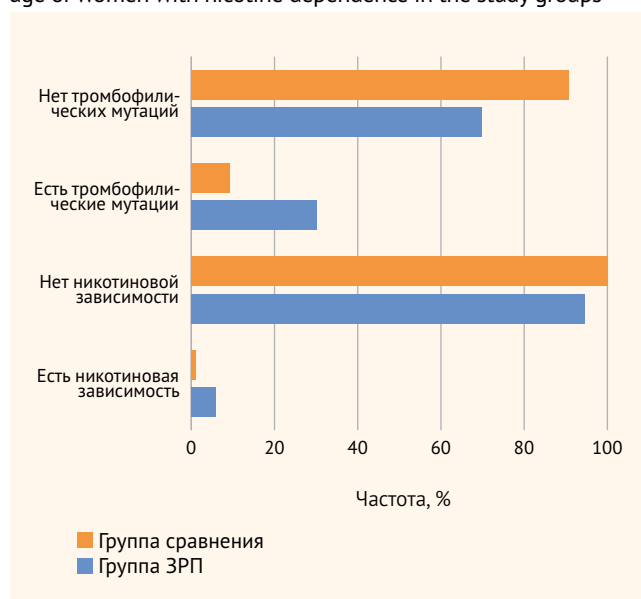
Был проанализирован соматический, гинекологический анамнез беременных женщин, а также проводилась оценка состояния новорожденных с задержкой роста плода.

При анализе соматического анамнеза было установлено, что массо-ростовые показатели и индекс массы тела (ИМТ) в группе с задержкой роста плода были статистически значимо меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,005$, $p < 0,001$, $p = 0,003$ соответственно). Анализ наследственного анамнеза показал, что частота встречаемости сахарного диабета (СД) 2-го типа в группе с задержкой роста плода была выше в 1,8 раза по сравнению с группой сравнения (95% ДИ: 1,04–3,13). Следует отметить высокую частоту тромбофилических мутаций, частота которых в основной группе была выше в 4,2 раза (95% ДИ: 2,11–8,39) и составила 30,2% (у каждой третьей женщины), а тромбофилические мутации низкого риска в данной группе выявлялись в 7,5 раза чаще, чем в группе сравнения (95% ДИ: 2,89–19,37) – 24,9 и 6,8% (по группам соответственно). Также установлено, что при задержке роста плода достоверно чаще ($p = 0,05$) отмечалась хроническая никотиновая интоксикация – 5,9 и 0,5% (соответственно для группы ЗРП и группы сравнения) (рис.).

При анализе заболеваемости эндокринной, легочной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем выявлено, что при задержке роста плода патология эндокринной системы была выше в 2,9 раза (95% ДИ: 1,42–5,79),

● **Рисунок.** Частота тромбофилических мутаций и доля женщин с никотиновой зависимостью в исследуемых группах

● **Figure.** The frequency of thrombophilic mutations and percentage of women with nicotine dependence in the study groups



патология органов дыхания – в 5,4 раза (95% ДИ: 1,85–15,58), сердечно-сосудистой системы – в 2,9 раза (95% ДИ: 1,35–6,22), хронического пиелонефрита – в 2,8 раза (95% ДИ: 1,10–6,95) по отношению к группе сравнения.

При анализе гинекологического анамнеза установлено, что в группе с задержкой роста плода в 51,8 раза чаще встречались хронические воспалительные гинекологические заболевания (95% ДИ: 7,07–379,39). Группы также достоверно различались по частоте вульвовагинального кандидоза ($p < 0,001$), носительства вируса простого герпеса ($p = 0,05$), уреоплазмоза ($p = 0,002$) и хламидиоза ($p = 0,02$). Частота встречаемости хронического эндометрита в основной группе была выше в 17,3 раза при сопоставлении с группой сравнения (95% ДИ: 2,31–129,12). При анализе частоты встречаемости доброкачественных опухолей матки выявлено, что частота миомы матки, диагностированной до беременности, была в 3,3 раза выше в основной группе, чем в группе сравнения (95% ДИ: 1,48–7,31).

Особый интерес для анализа представляла оценка акушерского анамнеза у женщин в исследуемых группах. Было выявлено, что в основной группе частота рождения детей с задержкой роста была выше, чем в группе сравнения ($p = 0,02$). При анализе течения беременности и родов отмечались следующие статистически значимые различия между группами. В группе с задержкой роста плода частота угрозы прерывания была выше в 2,1 раза, кровотечения при беременности в 5,8 раза выше (95% ДИ: 1,30–3,39 и 95% ДИ: 1,99–16,69 соответственно), чем в группе сравнения. Данная тенденция наблюдалась и в отношении различных инфекционных заболеваний при беременности: в основной группе они выявлялись в 1,7 раза чаще (95% ДИ: 1,08–2,77). Достоверно чаще встречались кандидозный вульвовагинит и бессимптомная бактериурия ($p = 0,03$ и $p = 0,003$ соответственно). Гипертензивные расстройства во время беременности в 4,3 раза чаще встречались в группе с задержкой роста плода (95% ДИ: 2,07–8,69). Следует отметить, что хроническая артериальная гипертензия встречалась только в группе с задержкой роста плода ($p < 0,001$). В данной группе также достоверно чаще встречалась анемия при беременности во II триместре ($p < 0,001$).

При анализе сроков родоразрешения выявлены статистически значимые различия между группами. Так, достоверно чаще родоразрешение в группе с задержкой роста плода происходило преждевременно – в интервалах 24–27,6, 28–33,6 и 34–36,6 недель в отличие от группы сравнения ($p < 0,001$). Кроме того, в основной группе доминировало оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения ($p < 0,001$). Частота планового кесарева сечения в группе с задержкой роста плода была ниже в 7,1 раза при сопоставлении с группой сравнения (95% ДИ: 0,06–0,36), а преиндукция родов потребовалась в 3,3 раза чаще, чем в группе сравнения (95% ДИ: 1,11–9,88). Следует отметить, что каждая вторая беременная женщина при наличии задержки роста плода была родоразрешена в связи с ухудшением состояния плода

по данным функциональных методов диагностики ($p < 0,0001$). В группе сравнения основными показателями к проведению операции кесарева сечения было наличие рубца на матке после предыдущего кесарева сечения и/или миомэктомии, заключение смежных специалистов ($p = 0,0003$ и $p = 0,001$ соответственно).

При статистическом анализе массо-ростовых характеристик новорожденных получены статистически значимые различия между группами как при оценке массы тела в граммах ($p < 0,001$), так и в процентилях ($p < 0,001$). При оценке состояния детей по шкале Апгар выявлено, что в группе сравнения дети рождались достоверно чаще с более высокой оценкой по шкале Апгар как на 1-й минуте, так и на 5-й минуте ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). У детей с задержкой роста в раннем неонатальном периоде статистически значимо чаще отмечались экстремально низкая масса тела ($p = 0,002$), врожденная пневмония ($p < 0,0001$), респираторный дистресс-синдром ($p < 0,0001$), внутрижелудочковые кровоизлияния 1-й ст. ($p = 0,02$), ДВС-синдром ($p = 0,01$), врожденная анемия ($p = 0,002$), гипербилирубинемия ($p = 0,001$), дискинезия желудочно-кишечного тракта ($p = 0,01$).

ВЫВОДЫ

Задержка роста плода продолжает оставаться актуальной проблемой, т. к. до конца не выяснены не только диагностические подходы, но также остается открытым вопрос о воздействии данного патологического состояния на развитие в дальнейшем детей. В то же самое время, несмотря на большое количество работ, которые проводятся в отношении анализа особенностей беременности и неонатального периода, данные являются разноречивыми. Также сохраняется неоднозначное отношение к факторам риска развития задержки роста плода. Проведенное нами исследование согласуется с литературными данными. Оно установило, что наличие в анамнезе сахарного диабета, хронической никотиновой интоксикации, артериальной гипертензии, тромбофилических мутаций (низкого риска), патологии эндокринной и дыхательной систем, хронического пиелонефрита, воспалительных гинекологических заболеваний, хронического эндометрита или доброкачественных опухолей матки может являться возможным фактором риска развития задержки роста плода [8–12]. На основании проведенного исследования было подтверждено, что вышеперечисленные заболевания и состояния являются факторами риска, что указывает на необходимость их учета при сборе анамнестических данных. Кроме того, особый интерес представляло более детальное изучение особенностей соматического и гинекологического анамнеза. Установленная статистически значимая более высокая частота воспалительных заболеваний и новообразований матки может являться основной для нарушения инвазии трофобласта и развития последующих гипоксическисшемических изменений [13, 14].

Более высокая частота оперативного родоразрешения обусловлена ухудшением состояния плода, которое

ограничивало возможности проведения родов через естественные родовые пути. Следует отметить, что ряд авторов [15, 16] указывают на высокую частоту экстренного оперативного родоразрешения при индукции родов при задержке роста плода. Более высокая частота осложнений в раннем неонатальном периоде обусловлена как сроками родоразрешения, так и нарушением состояния плода, что обосновывает необходимость проведения

исследований, направленных на выявление механизмов формирования данного осложнения беременности для разработки современных патогенетических подходов к профилактике и лечению задержки роста плода.



Поступила / Received 11.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2023
Принята в печать / Accepted 26.05.2023

Список литературы / References

1. Солдатова Е.Е., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Волочаева М.В. Задержка роста плода с позиции фетального программирования. *Акушерство и гинекология*. 2022;(8):5–10. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.5-10>. Soldatova E.E., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Volochaeva M.V. Fetal growth retardation from the position of fetal programming. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(8):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.5-10>.
2. Romo A., Carceller R., Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6(3):332–336. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19404231/>.
3. Marcondes L., Nardoza M., Caetano A.C.R., Zamarian A.C., Mazzola J.B., Silva C.P. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>.
4. Demicheva E., Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):143–153. <https://doi.org/10.1159/000353633>.
5. Armengaud J.B., Zydorczyk C., Siddeek B., Peyter A.C., Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol*. 2021;99:168–176. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.10.005>.
6. Ding T., Mokshagundam S., Rinaudo P.F., Osteen K.G., Bruner-Tran K.L. Paternal developmental toxicant exposure is associated with epigenetic modulation of sperm and placental Pgr and Igf2 in a mouse model. *Biol Reprod*. 2018;99(4):864–876. <https://doi.org/10.1093/biolre/boy111>.
7. Siddeek B., Mauduit C., Simeoni U., Benahmed M. Sperm epigenome as a marker of environmental exposure and lifestyle, at the origin of diseases inheritance. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2018;778:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.09.001>.
8. Горюнова А.Г., Симонова М.С., Мурашко А.В. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(2):76–80. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80>. Goryunova A.G., Simonova M.S., Murashko A.V. Fetal growth retardation syndrome and adaptation of placenta. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2016;3(2):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80>.
9. Andrikos A., Andrikos D., Schmidt B., Birdir C., Kimmig R., Gellhaus A., Köninger A. Course of the sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction and correlation with biometric measurements, feto-maternal Doppler parameters and time to delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(3):597–605. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06186-5>.
10. Оруджова Э.А., Самбурова Н.В., Аничкова Е.В., Гоциридзе К.Э., Бицадзе В.О. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(2):189–200. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>. Orudzhova E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V., Gotsiridze K.E., Bitsadze V.O. Thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):189–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>.
11. Abheiden Cnh., van Hoorn M.E., Hague W.M., Kostense P.J., van Pampus M.G., de Vries Jip. Does low-molecularweight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results. *BJOG*. 2016;123(5):797–805. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13421>.
12. Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. *Медицинский алфавит*. 2020;(4):6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>. Tapilskaya N.I., Mel'nikov K.N., Kuznetsova I.A., Glushakov R.I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. *Medical alphabet*. 2020;(4):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>.
13. Посисеева Л.В., Киселева О.Ю., Глик М.В. Задержка роста плода: причины и факторы риска. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(2):92–99. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99>. Posiseeva L.V., Kiseleva O.Yu., Glik M.V. Fetal growth restriction: causes and risk factors. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2021;9(2):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-2-92-99>.
14. Щербakov В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О., Трунов А.Н. Возможное влияние внеплодного и плацентарного воспаления на активацию иммунной системы беременной и программируемое развитие плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(2):14–20. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212102114>. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A., Obukhova O.O., Trunov A.N. Possible influence of ectopic and placental inflammation on the activation of the immune system of a pregnant woman and programmed development of the fetus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(2):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20212102114>.
15. Зиядинов А.А., Новикова В.А., Матейкович Е.А., Юсупова З.С., Баум Т.Г., Беслангурова З.А. Материнские риски недостаточного роста плода при ятрогенной недоношенности. *Лечение и профилактика*. 2022;12(3):18–28. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/eli-brary_49724533_37468240.pdf. Ziyadinov A.A., Novikova V.A., Mateykovich E.A., Yusupova Z.S., Baum T.G., Beslangurova Z.A. Maternal risks of insufficient fetal growth in iatrogenic prematurity. *Disease Treatment and Prevention*. 2022;12(3):18–28. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/eli-brary_49724533_37468240.pdf.
16. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Ярыгина Т.А., Холин А.М., Долгушина Н.В., Кан Н.Е. и др. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации (протокол лечения). МЗ РФ. М.; 2022. 71 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/722_1. Khodzhayeva Z.S., Shmakov R.G., Yarygina T.A., Kholin A.M., Dolgushina N.V., Kan N.E. et al. Insufficient growth of the fetus, requiring the provision of medical care to the mother (fetal growth retardation). Clinical recommendations (treatment protocol). Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2022. 71 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/722_1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Волочаева, Н.Е. Кан
Написание текста – Н.Е. Кан, М.В. Волочаева, В.Л. Тютюнник
Сбор и анализ материала – М.В. Волочаева, Ш.Р. Гасимова
Статистическая обработка – Ш.Р. Гасимова, А.Г. Борисова
Обзор литературы – Н.Е. Кан, М.В. Волочаева, А.Г. Борисова
Перевод на английский язык – Ш.Р. Гасимова
Редактирование – Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria V. Volochaeva, Natalia E. Kan

Text development – Natalia E. Kan, Maria V. Volochaeva, Victor L. Tyutyunnik

Material collection and analysis – Maria V. Volochaeva, Shagone R. Gasymova

Statistical processing – Shagane R. Gasymova, Anastasia G. Borisova

Literature review – Natalia E. Kan, Maria V. Volochaeva, Anastasia G. Borisova

Translation into English – Shagone R. Gasymova

Editing – Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik

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.

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:

Волочаева Мария Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник департамента регионального сотрудничества и интеграции, врач 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; m_volochaeva@oparina4.ru

Кан Наталья Енкиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kan-med@mail.ru

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tioutiounnik@mail.ru

Гасимова Шаганэ Рагировна, младший научный сотрудник отдела медицины плода института акушерства, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; shagane2501@mail.ru

Борисова Анастасия Геннадьевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; vvv92@list.ru

Information about the authors:

Maria V. Volochaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Regional Cooperation and Integration, Physician 1 Maternity Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; m_volochaeva@oparina4.ru

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Science, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kan-med@mail.ru

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Center for Scientific and Clinical Research, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tioutiounnik@mail.ru

Shagone R. Gasymova, Junior Research Associate, Department of Fetal Medicine Institute of Obstetrics; Ultrasound Diagnostics Doctor, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; shagane2501@mail.ru

Anastasia G. Borisova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; vvv92@list.ru

Рецептивность эндометрия при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом

М.Р. Оразов^{1✉}, omekan@mail.ru, Л.М. Михалева², М.Б. Хамошина¹, Э.К. Баринава¹, М.В. Царегородцева^{3,4}, И.В. Бесман³, В.Ю. Ибрагимова³

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

² Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

³ Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Нарушение рецептивности эндометрия при аденомиозе может поддерживаться либо патологическими процессами в структуре эндометрия, такой как неожиданное увеличение васкуляризации и толщины стромы эндометрия с нарушением среды эндометрия, либо негативным влиянием на имплантацию, либо изменением экспрессии ферментов, цитокинов, факторов роста, молекул адгезии и различного рода генов, таких как индуцируемый гипоксией фактор 1 α , интерлейкины (IL-6, IL-8, IL-10, IL-22), рецепторы IL-8, CXCR1, CXCR2, матриксные металлопротеиназы (MMP2 и MMP9), фактор роста эндотелия сосудов, фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), рецептор LIF α , ген *HOXA10*, цитохром P450, активность ароматазы, рецептор эстрогена α , молекулы клеточной адгезии, такие как интегрины, MUC1, пиноподии и L-выбор. Проведен анализ современных литературных данных о рецептивности эндометрия при бесплодии, ассоциированного с аденомиозом, и его имплантационных нарушениях, изучена этиология и морфофункциональные особенности эндометрия, а также их влияние на процессы имплантации. Бесплодие – одна из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем в современном мире. Благодаря прорыву в методах визуализации в последнее время появляется все больше доказательств того, что аденомиоз является одной из причин женского бесплодия. По данным исследований, у 27% пациенток с бесплодием, получавших лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), наблюдался аденомиоз. Аденомиоз является заболеванием с неясной этиологией, его патогенез объясняют несколько теорий, но нет единственно верной, поэтому его связь с бесплодием у женщин требует дальнейшего изучения и зависит от множества факторов, одним из которых является рецептивность эндометрия. Лечение данного заболевания требует персонализированного подхода для каждого пациента для достижения главной цели – преодоления бесплодия.

Ключевые слова: рецидивирующая боль, менструации, окно имплантации, молекулы узнавания, эндометриоз

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Баринава Э.К., Царегородцева М.В., Бесман И.В., Ибрагимова В.Ю. Рецептивность эндометрия при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом. *Медицинский совет.* 2023;17(13):206–211. <https://doi.org/10.21518/ms2023-197>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Receptivity of the endometrium in infertility associated with adenomyosis

Mekan R. Orazov^{1✉}, omekan@mail.ru, Liudmila M. Mikhaleva², Marina B. Khamoshina¹, Abecha K. Barinova¹, Marina V. Tsaregorodtseva^{3,4}, Irina V. Besman³, Vafa Yu. Ibragimova³

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

² Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

³ Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Violation of the receptivity of the endometrium in adenomyosis can be supported either by pathological processes in the structure of the endometrium, such as an unexpected increase in vascularization and thickness of the endometrial stroma with a violation of the endometrial environment, or a negative effect on implantation, or a change in the expression of enzymes, cytokines, growth factors, adhesion molecules and various genes, such as hypoxia-induced factor 1 α , interleukins (IL-6, IL-8, IL-10, IL-11), IL-8 receptors, CXCR1, CXCR2, matrix metalloproteinases (MMP2 and MMP9), vascular endothelial growth factor, leukemia inhibitory factor (LIF), LIF receptor α , *HOXA10* gene, cytochrome P450, aromatase activity, estrogen receptor α , cell adhesion molecules such as integrins, MUC1, pinopods and L-selection. The modern literature data on the receptivity of the endometrium in infertility associated with adenomyosis was analyzed, the etiology and morphofunctional features of the endometrium, its implantation disorders as well as their effects on implantation processes were studied. Infertility is one of the most important and complex medical and social problems in the modern world. Thanks to advances in imaging techniques, there is now increasing evidence

that adenomyosis is one of the causes of female infertility. According to studies, adenomyosis was observed in 27% of infertile patients treated with assisted reproductive technologies (ART). Adenomyosis is a disease with an unclear etiology, the pathogenesis of the disease identifies several theories, but there is no single correct one, its connection with infertility in women requires further study and depends on many factors, one of which is the receptivity of the endometrium. Treatment of this disease requires a personalized approach for each patient, to achieve the main goal of overcoming infertility.

Keywords: recurrent pain, menstruation, implantation window, recognition molecules, endometriosis

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Barinova A.K., Tsaregorodtseva M.V., Besman I.V., Ibragimova V.Yu. Receptivity of the endometrium in infertility associated with adenomyosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):206–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-197>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аденомиоз, также известный как endometriosis genitalis interna, является одной из форм эндометриоза, при которой эпителиальные клетки эндометрия и стромальные фибробласты вторгаются в миометрий матки, что впоследствии приводит к реактивному фиброзу, гиперплазии и гипертрофии окружающих гладкомышечных клеток, а также к сильным менструальным и межменструальным кровотечениям и рецидивирующим болям [1, 2]. Согласно литературным данным, распространенность аденомиоза составляет от 5 до 70%, также известно, что женщины моложе 40 лет страдают примерно в 20% случаев, а женщины в возрасте от 40 до 50 лет – в 80% [3].

Бесплодие в браке – одна из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем в современном мире [4]. Благодаря прорыву в методах визуализации в последнее время появляется все больше доказательств того, что аденомиоз является одной из причин женского бесплодия. По данным исследований, у 27% пациенток с бесплодием, получавших лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), наблюдался аденомиоз [5]. Согласно данным метаанализа 2017 г., у пациенток с программой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) было выявлено, что частота имплантации (отношение шансов (ОШ) 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,88) и клинической беременности (ОШ 0,75, 95% ДИ 0,61–0,93) была значительно ниже среди пациенток с аденомиозом, чем без него. Таким образом, частота наступления желанной беременности снижается у пациенток, страдающих аденомиозом [6].

Согласно одной из теорий патогенеза, аденомиоз может влиять на нормальную перистальтику матки и транспорт сперматозоидов, что ведет к нарушению имплантации и самопроизвольному аборту [7]. Кроме того, было обнаружено, что ряд биохимических и функциональных изменений как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии у женщин с аденомиозом приводит к снижению восприимчивости, о чем свидетельствует наличие дефектов маркера имплантации. Нарушения децидуализации, наличие аномальных концентраций внутриутробных свободных радикалов способствуют снижению фертильности женщин [7]. По мнению М.Р. Оразова, эндометрий представляет собой уникальную высокорегенеративную ткань, которая подвергается изменениям под

действием гормонов во время менструального цикла. Реакция ткани эндометрия на половые стероидные гормоны зависит от состояния местного микроокружения, которое создается стромальными, эпителиальными, эндотелиальными и иммунными клетками в эндометрии [8]. Влияние аденомиоза на рецептивность эндометрия стало ключевым направлением исследований в последние годы.

Термин «рецептивность эндометрия» включает в себя комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия, которые имеют временные и пространственные параметры, способствующие имплантации и вынашиванию беременности. По данным исследований, около 40% неудачных имплантаций связаны с нарушением рецептивности эндометрия, из них 2/3 обусловлены эндометриальным фактором [9, 10]. Еще в 1945 г. P. Viganò et al. изучали процесс nidации бластоцисты в эндометрий и пришли к выводу, что бластоциста может виртуально имплантироваться в любом месте человеческого организма, кроме нерецептивного эндометрия. Действительно, имплантация может наступать в любой ткани организма в наиболее благоприятных условиях, однако в эндометрии возможна только в период окна имплантации [11]. Хочется отметить, что продолжительность данного периода составляет около 48 ч, что в принципе играет важную роль в наступлении беременности [9, 10]. Имплантация эмбриона – сложный скоординированный биологический процесс, который находится под строгим контролем стероидных гормонов, активирующих или ингибирующих аутокринные и паракринные сигнальные молекулы, составляющие огромные каскады сигнальных путей [8].

Важным вопросом остается определение времени наступления периода окна имплантации. Так, испанские исследователи разработали первый клинический тест на рецептивность эндометрия. Данный тест предназначен для оценки персонализированного времени окна имплантации на основе транскриптомной сигнатуры биопсии эндометрия, что позволит определять оптимальные сроки переноса эмбрионов при ВРТ [12]. Однако N. Mahajan et al. на основании данного теста определили смещение окна имплантации у женщин с аденомиозом и доказали, что причиной неудач ЭКО у таких пациенток является неправильно выбранное время [13]. Нарушение рецептивности матки изучено при ряде гинекологических заболеваний, приводящих к бесплодию: эндометриоз, аденомиоз, синдром поликистозных яичников,

лейомиома и гидросальпинкс. Маркеры имплантации являются современной парадигмой, что позволяет прогнозировать благоприятный исход в наступлении желанной беременности. Молекулярно-генетические изменения эндометрия, локальный гормональный дисбаланс являются ключевыми моментами патогенеза аденомиоз-ассоциированного бесплодия [14].

РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ

Стероидные гормоны, вырабатываемые яичниками, контролируют процессы пролиферации и дифференциации в эндометрии через каскад взаимодействий с внутриклеточными гормон-рецепторами. По литературным данным, решающее значение в эндометрии занимают функциональные полноценные рецепторы ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам и их взаимодействие. Благодаря наличию рецепторов – молекул узнавания клетка-мишень способна с высокой точностью отличить самую малую концентрацию тропных гормонов во внеклеточной жидкости. Ключевая роль отводится эстрогену, который не только способствует пролиферации клеток, но и стимулирует секреторный аппарат клетки, синтезирует рецепторы к стероидным гормонам. Однако стоит отметить, что прогестерон играет не менее важную роль: способствует снижению собственных рецепторов и рецепторов к эстрогену. Следовательно, количество определенного вида рецепторов зависит как от содержания соответствующего активного гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов [11].

Нарушение рецептивности эндометрия при аденомиозе может поддерживаться либо аномалией структуры эндометрия, такой как неожиданное увеличение васкуляризации и толщины стромы эндометрия с нарушением среды эндометрия, либо негативным влиянием на имплантацию, либо изменением экспрессии ферментов, цитокинов, факторов роста, молекул адгезии и различного рода генов, таких как индуцируемый гипоксией фактор 1 α , интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10, IL-11), рецепторы IL-8, CXCR1, CXCR2, матриксные металлопротеиназы (MMP2 и MMP9), фактор роста эндотелия сосудов, фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), рецептор LIF α , ген *HOXA10*, цитохром P450, активность ароматазы, рецептор эстрогена α , молекулы клеточной адгезии, такие как интегрины, MUC1, пиноподии и L-выбор [15].

Пиноподии являются маркерами рецептивности эндометрия, а именно восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона происходит благодаря морфомолекулярным изменениям в нем. В имплантационный период на апикальной поверхности эндометрия образуются микровыпячивания, которые носят название «пиноподии». Развитие пиноподий происходит в среднюю фазу секреции в период возникновения окна имплантации. Объясняется это тем, что в этот период происходит пик секреции прогестерона в крови. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что развитие пиноподий в эндометриальной ткани является контролируемым процессом. Известно, что при таких заболеваниях, как гиперплазия

эндометрия, лейомиома матки, аденомиоз, хронический эндометрит и др., происходит нарушение формирования пиноподий и, как следствие, снижение рецептивности эндометрия [8–11].

ГЕНЫ *HOX*, *HOXA10* И *HOXA11*

Репродуктивная функция является одной из основных функций женского организма, которая формируется от парамезонефрического (мюллерова) протока. Однако для нормальной женской фертильности необходимы два процесса: созревание фолликулов яичников и имплантация эмбриона. Гены *HOX* не только участвуют в развитии женских половых путей (дифференциальная экспрессия в мюллеровых протоках), но и в процессах созревания и имплантации [16]. В последние несколько десятилетий молекулярные и генетические данные указывают на то, что гены *HOX* экспрессируются вдоль переднезадней оси и контролируют морфогенез и дифференцировку клеток во время нормального эмбрионального осевого развития. Стоит отметить, что экспрессия гена *HOX*, которая играет важную роль в развитии рецептивности эндометрия, регулируется половыми стероидами¹. *HOXA10* и *HOXA11* экспрессируются в пролиферативной фазе эндометрия, увеличиваются во время секреторной фазы и участвуют в имплантации эмбриона. По данным исследования, пациентки с более низкой частотой имплантации имеют более низкую экспрессию *HOXA10* и *HOXA11* в секреторной фазе [17]. Эти гены действуют как важные модераторы транскрипции, которые либо активируют, либо репрессируют нижележащие гены-мишени. Эти мишени включают интегрин $\beta 3$ и *Emx2/EMX2*, которые сами по себе важны для имплантации эмбриона. Изменения в экспрессии генов *HOX* вызывают бесплодие у людей, прежде всего из-за дефектов рецептивности эндометрия и нарушения имплантации [17].

LIF (Leukemia Inhibitory Factor) – маркер рецептивности эндометрия, принадлежащий к семейству IL-6. В 1992 г. C.L. Stewart et al. впервые продемонстрировали, что у самок мышей, лишенных функционального гена *LIF*, бластоцисты не могут имплантироваться и развиваться в эндометрии. LIF формируется в железистом и покровном эпителии эндометрия, индуцируемый эстрадиолом (E2), который участвует в инициации процессов децидуализации и имплантации. По литературным данным, снижение экспрессии LIF влияет на процесс имплантации эмбриона. Так, пациентки с генными мутациями *LIF* страдали бесплодием неясного генеза. Таким образом, LIF может быть ключевым фактором для имплантации эмбриона [8]. В железистом эпителии LIF через специфические рецепторы LIFR передает сигналы, связывающиеся с гликопротеином 130 (gp130), и активирует STAT3 (сигнальный белок, обеспечивающий ответ клетки, поступающий через рецепторы интерлейкинов и факторов роста) посредством фосфорилирования. Активированный фосфорилированный STAT3 (pSTAT3)

¹ Schmidt V. Wilms-Tumor-Protein (WT1) abhängige Genexpression während der Nierenentwicklung: Dissertation. Berlin, 2022. Available at: <https://doi.org/10.17169/refubium-33108>.

взаимодействует с передачей сигналов от рецептора прогестерона PGR, способствуя успешной имплантации и децидуализации [18].

Прогестерон (P4) и E2 преимущественно регулируются в эпителиально-стромальном компартменте эндометрия через одноименные ядерные рецепторы. E2 пролиферирует эпителий в первую фазу менструального цикла, однако P4 снижает активность E2 и способствует процессу децидуализации во время секреторной фазы. Дисбаланс передачи сигналов P4 и E2 вызывает нарушения, приводящие к патологическим изменениям, которые негативно влияют на репродуктивную систему [19].

IL-6 представляет собой про- и противовоспалительный цитокин, участвующий в острофазовом ответе, созревании В-клеток, макрофагов и дифференцировке Th-клеток 1–2-го типа. Предполагается, что у женщин с нормальным менструальным циклом экспрессия IL-6 в эндометрии низкая, она постепенно повышается в фазе пролиферации и достигает пика экспрессии в фазе секреции. У женщин с аденомиозом наблюдались более высокие уровни эндометриального IL-6 во время окна имплантации. Известно также, что IL-6 может привести к увеличению экспрессии рецептора эстрогена у женщин с аденомиозом [20, 21].

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) играет важную роль в процессе децидуализации эндометрия. Согласно литературным данным, снижение экспрессии VEGF вызывает сбой децидуализации, что было отмечено у пациенток с аденомиозом. Следовательно, необходимо акцентировать внимание на данном маркере для достижения благоприятных исходов [22].

P450 мРНК ароматазы цитохрома представляет собой фермент, катализирующий превращение андрогенов в эстрогены. Известно, что сверхэкспрессия ароматазы P450 увеличивает локальную продукцию эстрогенов в эндометрии. Частота клинической беременности была статистически ниже у женщин с высоким уровнем мРНК ароматазы P450 в эндометрии, который может способствовать идентификации женщин с повышенным риском неудачи ЭКО [23, 24].

Интегрины – маркеры рецептивности эндометрия, аномальная экспрессия подтипов $\alpha 5$ и $\beta 3$ которого приводит к неблагоприятным исходам ЭКО, несмотря на хорошее качество эмбриона. Сверхэкспрессия ER- α снижает секрецию интегрин $\beta 3$ и изменяет восприимчивость матки [25].

Остеопонтин (OPN) представляет собой небольшой интегрин-связывающий лиганд, N-связанный гликопротеин в эндометрии. Он соединяется с интегрином $\beta 3$, что дает основание предположить, что он может опосредовать взаимодействие трофобласта с эндометрием во время имплантации. Так, согласно литературным данным, уровни интегрин $\beta 3$ и OPN были значительно ниже у пациентов с аденомиозом [26].

Муцины (MUC1) наиболее известны как основной компонент слизи, присутствующий на поверхности эпителиальных клеток человека. MUC1 обладает свойствами интегрального мембранного белка, который располагается на апикальной поверхности эндометрия. Ранее считалось, что экспрессия MUC1 повышается в период имплантацион-

ного окна, что благоприятно влияет на рецептивность эндометрия. Так, было доказано, что MUC1 может ингибировать взаимодействие между трофобластом и молекулами адгезии апикального эпителия во время имплантации [27].

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

При поиске репродуктивных исходов у пациентов с аденомиозом были показаны следующие результаты. Сообщалось, что неудачная имплантация при аденомиозе связана с изменением перистальтической активности матки, нарушением рецептивности эндометрия, изменениями в эмбрионально-эндометриальных перекрестных помехах и нарушением децидуализации [14]. При неудачах ЭКО для определения их причин (эндометриального/эмбрионального фактора) в качестве идеальной модели исследования используют последовательность «донор – реципиент ооцитов». В исследовании с использованием вышеописанной модели (донор – реципиент ооцитов) сообщалось о снижении живорождения и удвоении частоты выкидышей у реципиентов с аденомиозом, предполагалось таким образом, что начальные стадии инвазии эмбриона и плацентации могут быть нарушены [28]. Известно, что пиноподии, которые зависят от эстрогенов, отвечают за удачную имплантацию. В одном из исследований было доказано, что задержка развития пиноподий наблюдалась у более чем 45% пациенток с аденомиозом [29]. LIF представляет собой гликопротеиновый цитокин, усиливающий децидуализацию, который служит биомаркером рецептивности эндометрия [30]. P. Serafini et al. сообщили о повышении в 6,4 раза вероятности беременности у женщин с более сильным иммуногистохимическим окрашиванием на LIF в образцах секреторной биопсии эндометрия до применения BPT [31]. S. Imanaka et al. попытались оценить паттерн экспрессии L-селектина (проецируется такими генами, как *PODXL*, *EMCN*, *CD300LG*, *GLYCAM1* и *CD34*, один из гликопротеинов CD62P) в эндометрии аденомиоза на разных стадиях менструального цикла и дать ответ, почему аденомиоз оказывает пагубное влияние на *in vitro* оплодотворение в клинической практике. Авторы обнаружили, что экспрессия лиганда L-селектина была значительно снижена в эндометрии аденомиоза во время средней секреторной фазы, что позволяет предположить влияние на рецептивность и исход имплантации у таких пациенток [32]. Также сообщалось, что дефектная экспрессия лиганда L-селектина во время имплантационного окна в секреторном эндометрии приводит к рецидивирующей неудаче имплантации [33]. J. Wang et al. сообщили о подавлении секреторируемого IL-10 во время рецептивности эндометрия при аденомиозе. Также они доказали, что фосфорилирование STAT3 является критическим медиатором между IL-10 и *HOXA10*, который может играть решающую роль в имплантации эмбриона [34].

Среда аденомиотического поражения содержит медиаторы воспаления, в том числе провоспалительные цитокины (например, IL-6, IL-1 β , IL-8), противовоспалительные цитокины (например, IL-10, IL-22), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и фактор транскрипции (например,

ядерный фактор каппа В (NF-κB)). Изменения в характере экспрессии и локальном производстве медиаторов воспаления влияют на инвазию эндометриальных клеток, рекрутирование и активацию иммунных клеток, а также на взаимодействие между иммунными и эндометриоидными клетками. Аденомиоз характеризуется дисбалансом экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов и подавлением медиаторов, связанных с децелизацией, а этот процесс отвечает за удачную имплантацию эмбриона [35]. N. Zhihong et al. продемонстрировали, что макрофаги, IL-6, IL-10 и хемоаттрактантный белок-1 моноцитов по-разному экспрессировались в эндометрии женщин с аденомиозом во время стимуляции яичников [36]. Сверхэкспрессия ароматазы P450 также была обнаружена в эндометрии женщин с аденомиозом и связана с неудачей имплантации [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый человек имеет право на осуществление своего репродуктивного потенциала. Проблемы репродуктивного здоровья являются неотъемлемым и важным показателем современной медицины. В данной статье были рассмотрены и освещены некоторые аспекты патогенеза бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, на модели изменения рецептивности эндометрия. Однако нет единого мнения и одинаковых подходов к диагностике рецептивности эндометрия. Также важно отметить, что аденомиоз – болезнь-загадка, и любые исследования позволяют нам приоткрыть завесу и приближают нас к решению этой проблемы.

Поступила / Received 06.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2023

Принята в печать / Accepted 29.05.2023

Список литературы / References

- Gordts S., Grimbizis G., Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):380–388.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.006>.
- Zhai J., Vannuccini S., Petraglia F., Giudice L.C. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2-3):129–143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>.
- Коваль А.А., Попов А.А., Федоров А.А., Тюрина С.С., Овчаренко Д.В., Хабибулла Т. Аденомиоз и бесплодие. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(4):35–41. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104135>.
- Koval A.A., Popov A.A., Fedorov A.A., Tyurina S.S., Ovcharenko D.V., Khabibullah T. Adenomyosis and infertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(4):35–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104135>.
- Еседова А.Э., Меджидова А.М. Аденомиоз и бесплодие. Подходы к лечению. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(2):110–114. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-110-114>.
- Esedova A.E., Medzhidova A.M. Adenomyosis and infertility. Management strategies. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-110-114>.
- Guo S., Zhang D., Lu X., Zhang Q., Gu R., Sun B., Sun Y. Hypoxia and its possible relationship with endometrial receptivity in adenomyosis: a preliminary study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00692-y>.
- Younes G., Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):483–490.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.025>.
- Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams A.R.W. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149–1179. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>.
- Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Волкова С.В., Абитова М.З., Шустова В.Б., Хованская Т.Н. Молекулярногенетические особенности состояния эндометрия при эндометриозассоциированном бесплодии. *Трудный пациент*. 2020;1(2):23–32. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10005>.
- Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Volkova S.V., Abitova M.Z., Shustova V.B., Khovanskaya T.N. Molecular genetic features of the state of endometrium in endometriosis-associated infertility. *Trudnyy Pacient*. 2020;1(2):23–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10005>.
- Михалева Л.М., Оразов М.Р., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Хованская Т.Н., Шустова В.Б. Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):57–61. <https://doi.org/10.31550/1727-23782021-20-6-57-61>.
- Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Khovanskaya T.N., Shustova V.B. Pathogenesis of implantation incompetence of endometrium in endometriosis-associated infertility. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-23782021-20-6-57-61>.
- Айламазан Э.К., Пальцев М.А., Крылова Ю.С., Шарфи Ю.Н., Полякова В.О., Кветной И.М. Маркеры имплантационной восприимчивости эндометрия: роль и значение в циклах экстракорпорального оплодотворения. *Молекулярная медицина*. 2014;(3):3–8. Режим доступа: <https://molmedjournal.ru/molecmed-2014-03-01>.
- Aylamazyan E.K., Paltsev M.A., Krylova Yu.S., Sharfi Yu.N., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. Markers of endometrial receptivity for implantation: the role and the value in in-vitro fertilization cycles. *Molecular Medicine*. 2014;(3):3–8. (In Russ.) Available at: <https://molmedjournal.ru/molecmed-2014-03-01>.
- Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазан Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(2):63–74. <https://doi.org/10.17816/IOWD62263-74>.
- Krylova Yu.S., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(2):63–74. <https://doi.org/10.17816/IOWD62263-74>.
- Prašnikar E., Kunej T., Knez J., Repnik K., Potočnik U., Kovačič B. Determining the Molecular Background of Endometrial Receptivity in Adenomyosis. *Biomolecules*. 2020;10(9):1311. <https://doi.org/10.3390/biom10091311>.
- Mahajan N., Kaur S., Alonso M.R. Window of Implantation is Significantly Displaced in Patients with Adenomyosis with Previous Implantation Failure as Determined by Endometrial Receptivity Assay. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(4):353–358. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_52_18.
- Jiang Y., Jiang R., Cheng X., Zhang Q., Hu Y., Zhang H. et al. Decreased expression of NR4A nuclear receptors in adenomyosis impairs endometrial decidualization. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(9):655–668. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw042>.
- Taylor H.S. The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract. *Semin Reprod Med*. 2000;18(1):81–89. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13478>.
- Du H., Taylor H.S. The Role of Hox Genes in Female Reproductive Tract Development, Adult Function, and Fertility. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;6(1):a023002. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023002>.
- Nácul A.P., Spritzer P.M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(6):298–307. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032010000600008>.
- Vlahos N.F., Theodoridis T.D., Partsiavelos G.A. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;5926470. <https://doi.org/10.1155/2017/5926470>.
- Rosario G.X., Stewart C.L. The Multifaceted Actions of Leukaemia Inhibitory Factor in Mediating Uterine Receptivity and Embryo Implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(3):246–255. <https://doi.org/10.1111/aji.12474>.
- Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623–632. <https://doi.org/10.1111/aogs.13156>.
- Thaxton J.E., Sharma S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):482–491. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x>.
- Guo S., Zhang D., Lu X., Zhang Q., Gu R., Sun B., Sun Y. Hypoxia and its possible relationship with endometrial receptivity in adenomyosis: a preliminary study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00692-y>.
- Takahashi K., Nagata H., Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1989;41(11):1849–1850. Available at: <https://dld.lnd.go.jp/view/prepareDownload?itemid=info%3Andjlp%2Fpid%2F10689542&contentNo=1>.
- Brosens J., Verhoeven H., Campo R., Gianaroli L., Gordts S., Hazekamp J. et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod*. 2004;19(2):352–356. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh075>.
- Harada T., Khine Y.M., Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557–568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>.
- Xiao Y., Li T., Xia E., Yang X., Sun X., Zhou Y. Expression of integrin β3 and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):419–422. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.007>.
- Гохберг Я.А., Тимофеева А.В., Калинина Е.А. Молекулярные маркеры рецептивности эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):56–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.56-62>.

- Gokhberg Ya.A., Timofeeva A.V., Kalinina E.A. Molecular Markers for Endometrial Receptivity in Assisted Reproductive Technology Programs. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(11):56–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.56-62>.
28. Martínez-Conejero J.A., Morgan M., Montesinos M., Fortuño S., Meseguer M., Simón C. et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril*. 2011;96(4):943–950. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1088>.
 29. Gicquel C., Gaston V., Mandelbaum J., Siffroi J.P., Flahault A., Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN10T gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1338–1341. <https://doi.org/10.1086/374824>.
 30. Shuya L.L., Menkhurst E.M., Yap J., Li P., Lane N., Dimitriadis E. Leukemia inhibitory factor enhances endometrial stromal cell decidualization in humans and mice. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025288>.
 31. Serafini P.C., Silva I.D., Smith G.D., Motta E.L., Rocha A.M., Barakat E.C. Endometrial claudin-4 and leukemia inhibitory factor are associated with assisted reproduction outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:30. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-30>.
 32. Imanaka S., Nakamura H., Kobayashi H. Bioinformatics strategy for the screening of key genes to differentiate adenomyosis from endometriosis (Review). *World Acad Sci J*. 2019;1(5):203–218. <https://doi.org/10.3892/wasj.2019.25>.
 33. Wang P.H. Endometrial receptivity and adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(5):625–626. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.08.002>.
 34. Wang J., Huang C., Jiang R., Du Y., Zhou J., Jiang Y. et al. Decreased Endometrial IL-10 Impairs Endometrial Receptivity by Downregulating HOXA10 Expression in Women with Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2018;2549789. <https://doi.org/10.1155/2018/2549789>.
 35. Peng Y., Jin Z., Liu H., Xu C. Impaired decidualization of human endometrial stromal cells from women with adenomyosis. *Biol Reprod*. 2021;104(5):1034–1044. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaab017>.
 36. Zhihong N., Yun F., Pinggui Z., Sulian Z., Zhang A. Cytokine Profiling in the Eutopic Endometrium of Adenomyosis During the Implantation Window After Ovarian Stimulation. *Reprod Sci*. 2016;23(1):124–133. <https://doi.org/10.1177/1933719115597761>.

Вклад авторов:

Редактирование – М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина
 Концепция статьи – М.В. Царегородцева, И.В. Бесман, В.Ю. Ибрагимова
 Написание текста – Э.К. Баринаова
 Обзор литературы – Э.К. Баринаова
 Перевод на английский язык – Э.К. Баринаова

Contributions of authors:

Editing – Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Marina B. Khamoshina
 Concept of the article – Marina V. Tsaregorodtseva, Irina V. Besman, Vafa Yu. Ibragimova
 Text development – Abecha K. Barinova
 Literature review – Abecha K. Barinova
 Translation into English – Abecha K. Barinova

Информация об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>; omekan@mail.ru
Михалева Людмила Михайловна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>; mikhalevam@yandex.ru
Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>; khamoshina@mail.ru
Баринаова Эбеча Кебедровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-8282-6508>; barinovaek@inbox.ru
Царегородцева Марина Владимировна, д.м.н., заведующая обособленным подразделением женской консультации №3, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; доцент кафедры акушерства и гинекологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Ts_mv@inbox.ru
Бесман Ирина Владимировна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, репродуктолог обособленного подразделения женской консультации №3, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6903-4987>; ibesman@mail.ru
Ибрагимова Вафа Юсифовна, врач – акушер-гинеколог, репродуктолог обособленного подразделения женской консультации №3, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0009-0009-9493-3023>; vafastar@bk.ru

Information about the authors:

Mekan R. Orazov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>; omekan@mail.ru
Liudmila M. Mikhaleva, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>; mikhalevam@yandex.ru
Marina B. Khamoshina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>; khamoshina@mail.ru
Abecha K. Barinova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8282-6508>; barinovaek@inbox.ru
Marina V. Tsaregorodtseva, Dr. Sci. (Med.), Head of a Separate Subdivision of Women's Consultation No. 3, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Ts_mv@inbox.ru
Irina V. Besman, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist of a Separate Subdivision of Women's Clinic No. 3, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6903-4987>; ibesman@mail.ru
Vafa Yu. Ibragimova, Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist of a Separate Subdivision of Women's Clinic No. 3, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9493-3023>; vafastar@bk.ru

Влияние новой коронавирусной инфекции и вакцинации Спутником V / Спутником Лайт на менструальную функцию

М.Ю. Фокина, <https://orcid.org/0000-0003-1683-001X>, fokina.maria2010@yandex.ru

А.Е. Маликова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4523-7450>, NastyaBennet@yandex.ru

К.Р. Бахтияров, <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

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

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала причиной пандемии в 2020 г., нанеся значительный урон здоровью всего человечества. На сегодняшний день неясно, насколько велико влияние COVID-19, а также вакцинации Спутником V / Спутником Лайт на репродуктивное здоровье женщин, что делает данный вопрос актуальным для проведения исследования.

Цель. Исследовать, изменились ли частота дисменореи, обильность менструации, продолжительность менструального цикла и менструации у женщин, переболевших COVID-19 или вакцинированных Спутником V / Спутником Лайт.

Материалы и методы. Проведено неконтролируемое (before-after study) исследование, сбор данных осуществлялся методом анкетирования с мая по июль 2022 г. Всего в опросе приняли участие 344 женщины, которые являлись пациентками клиники «Семейная». Из них 271 перенесла COVID-19, 236 были вакцинированы Спутником V / Спутником Лайт. Обработка полученных данных осуществлялась такими статистическими методами, как тест МакНемара и критерий Уилкоксона.

Результаты и обсуждение. После перенесенного COVID-19 наблюдалось статистически значимое увеличение длины менструального цикла с 28 дней ($Q_1 = 28,0$; $Q_3 = 30,0$) до 29 ($Q_1 = 27,0$; $Q_3 = 32,0$) дней ($p = 0,023$) у 30,26% женщин. Длительность менструации после перенесенной новой коронавирусной инфекции также статистически значимо увеличилась у 20,3% женщин ($p = 0,031$), но при этом медиана не изменилась. В поствакцинальном периоде не было установлено статистически значимых изменений как продолжительности менструации, так и длины менструального цикла ($p = 0,793$ и $p = 0,356$ соответственно). Было установлено статистически значимое увеличение частоты меноррагий с 21,0 до 28,8% после COVID-19 ($p < 0,001$). Статистически значимой динамики по частоте дисменореи в постковидном периоде выявлено не было ($p = 0,152$). После вакцинации Спутником V / Спутником Лайт отмечалось статистически значимое увеличение частоты меноррагий с 20,3 до 24,6% ($p = 0,013$). Однако статистически значимой динамики по частоте дисменореи в поствакцинальном периоде выявлено не было ($p = 0,581$).

Заключение. COVID-19 не влияет на частоту дисменореи, однако после данного заболевания отмечается увеличение продолжительности менструального цикла и менструации, а также частоты меноррагий, что может быть связано с приемом антикоагулянтов в качестве терапии COVID-19. Вакцинация Спутником V / Спутником Лайт оказывает влияние только на частоту меноррагий, увеличивая ее. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят провести максимально полную оценку влияния COVID-19 и вакцинации на менструальную функцию женщин.

Ключевые слова: COVID-19, Спутник V, Спутник Лайт, менструация, дисменорея, меноррагия

Для цитирования: Фокина М.Ю., Маликова А.Е., Бахтияров К.Р. Влияние новой коронавирусной инфекции и вакцинации Спутником V / Спутником Лайт на менструальную функцию. *Медицинский совет.* 2023;17(13):212–219. <https://doi.org/10.21518/ms2023-199>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The impact of novel coronavirus infection and Sputnik V / Sputnik Light vaccination on menstrual function

Mariya Yu. Fokina[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1683-001X>, fokina.maria2010@yandex.ru

Anastasia E. Malikova, <https://orcid.org/0000-0003-4523-7450>, NastyaBennet@yandex.ru

Kamil R. Bakhtiyarov, <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

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

Abstract

Introduction. The novel coronavirus infection (COVID-19) caused the pandemic in 2020 and significant damage to the health of all mankind. Nowadays it's still unclear how large the influence of COVID-19 and vaccination Sputnik V / Sputnik Light on women's reproductive health, that's why this question is topical and requires researches to be answered.

Aim. To find out if there are any changes in frequency of dysmenorrhea and menorrhagia, length of menstrual cycle and menstruation in women which had COVID-19 or were vaccinated Sputnik V / Sputnik Light.

Materials and methods. An uncontrolled (before-after) study was carried out, data collection was made by questionnaire. 344 women took part in this study, all of them were patients of «Family» Clinic. 277 of them had COVID-19 and 236 were vaccinated Sputnik V / Sputnik Light. Processing of received data was made by statistical methods: McNemar's test and Wilcoxon signed ranks test.

Results and discussion. After COVID-19, there was a statistically significant increase in the length of the menstrual cycle from 28 days ($Q_1 = 28.0$; $Q_3 = 30.0$) to 29 days ($Q_1 = 27.0$; $Q_3 = 32.0$), ($p = 0.023$) in 30.26% of women. The duration of menstruation after a new coronavirus infection also increased statistically significantly in 20.3% of women ($p = 0.031$), but the median did not change. In the post-vaccination period, there were no statistically significant changes in both the duration of menstruation and the length of the menstrual cycle ($p = 0.793$ and $p = 0.356$, respectively). A statistically significant increase in the frequency of menorrhagia was found from 21.0 to 28.8% after COVID-19 ($p < 0.001$). There was no statistically significant dynamics in the frequency of dysmenorrhea in the post-COVID period ($p = 0.152$). After Sputnik V / Sputnik Light vaccination, there was a statistically significant increase in the frequency of menorrhagia from 20.3 to 24.6% ($p = 0.013$). However, there was no statistically significant dynamics in the frequency of dysmenorrhea in the postoperative period ($p = 0.581$).

Conclusion. COVID-19 does not affect the frequency of dysmenorrhea, however, after this disease, there is an increase in the duration of the menstrual cycle and menstruation, as well as the frequency of menorrhagia, which may be associated with the use of anticoagulants as COVID-19 therapy. Vaccination Sputnik V / Sputnik Light has an effect only on the frequency of menorrhagia, increasing it. We need further researches to completely evaluate the impact of COVID-19 and vaccination on women's menstrual function.

Keywords: COVID-19, Sputnik V, Sputnik Light, menstruation, dysmenorrhea, menorrhagia

For citation: Fokina M.Yu., Malikova A.E., Bakhtiyarov K.R. The impact of novel coronavirus infection and Sputnik V / Sputnik Light vaccination on menstrual function. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):212–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-199>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. наша планета впервые столкнулась с пандемией новой коронавирусной инфекции. Практически каждый житель переболел COVID-19 или был вакцинирован. На данный момент все еще неизвестно, насколько масштабен урон, нанесенный нашему организму вирусом, а вопрос о влиянии инфекции на менструальную функцию женщин до сих пор не получил однозначного ответа. Известно, что SARS-CoV-2 способен воздействовать на клетки, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II (АПФ2) (альвеолоциты II типа, тонкий кишечник, почки, сердце и т. д.). Стоит отметить, что недавняя гипотеза о роли CD147 в качестве альтернативного рецептора для проникновения вируса в клетку-хозяина не подтвердилась [1, 2]. Еще в 2009 г. V.M. Pereira et al. в своей работе [3] показали, что рецепторы АПФ2 представлены также в клетках стромы, гранулезных клетках и ооцитах яичников крыс. АПФ2 играет значительную роль в функционировании репродуктивной системы, обеспечивая баланс между ангиотензином II и ангиотензином (1-7). Первый способствует развитию фолликулов, созреванию яйцеклеток, поддерживает жизнеспособность желтого тела. Ангиотензин (1-7) же ответственен за выработку эстрадиола и прогестерона [3]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что SARS-CoV-2 способен поражать яичники и нарушать их функционирование. Кроме того, во время активной вакцинации населения в обществе был поднят вопрос о безопасности применения новых вакцин. Ряд исследований показали, что Sputnik V / Sputnik Light не оказывают негативного влияния на овариальный резерв [4], однако число таких работ невелико. Все вышеперечисленное подчеркивает актуальность проведения научной работы в поисках ответа

на вопрос, каково же влияние COVID-19, а также вакцинации Спутником V / Спутником Лайт на менструальную функцию женщин.

Цель – исследовать продолжительность менструального цикла и менструации, изменение частоты дисменореи, а также обильность менструации у женщин, переболевших COVID-19 или вакцинированных Спутником V / Спутником Лайт.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведенное исследование является неконтролируемым (before-after study) одноцентровым.

Критерии включения:

- женский пол;
- наличие менструаций;
- клинически и инструментально/лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19;
- вакцинация Спутником V / Спутником Лайт, подтвержденная наличием сертификата стандартного государственного образца.

Критерии исключения:

- мужской пол;
- отсутствие менструаций;
- прием комбинированной оральной контрацепции, гестагенов и других гормональных препаратов;
- беременность и период лактации.

Все участники исследования были пациентами клиники «Семейная», являющейся базой кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Сеченовского Университета. Сбор данных осуществлялся с мая по июль 2022 г. Статистическая обработка продолжалась в течение 2 мес. и была завершена в сентябре того же года.

Участникам исследования было предложено заполнить анкету с целью сбора необходимых данных (рис. 1).

- **Рисунок 1.** Анкета участников исследования
 ● **Figure 1.** Questionnaire for study participants

АНКЕТА

Блок I

1. Ваш пол?
☐ Женский.
☐ Мужской.

Если вы отметили вариант «мужской», последующие вопросы заполнять не нужно.

Блок II

1. Вы переболели COVID-19 / были вакцинированы от COVID-19?
☐ Да.
☐ Нет.

Если вы отметили «нет», последующие вопросы заполнять не нужно.

Блок III

1. Имеются ли у вас менструации?
☐ Да.
☐ Я беременна (далее заполняйте характеристики, как было до беременности, если заболевание и вакцинация предшествовали настоящей беременности).
☐ Нет, у меня менопауза.
☐ Нет, первая менструация еще не пришла.

Блок IV. Характеристики менструации

(в пустых полях необходимо указать только цифру)

1. Укажите ваш возраст: ____.
2. В каком возрасте у вас пришла первая менструация? ____
3. Сколько дней у вас продолжалась менструация до COVID-19/вакцинации (количество дней, когда вы наблюдаете кровянистые выделения)? ____
4. Через сколько дней приходила менструация до COVID-19/вакцинации (длительность цикла – количество дней от первого дня кровянистых выделений до следующего первого дня кровянистых выделений)? ____
5. До перенесенного COVID-19/вакцинации ваша менструация сопровождалась болями?
☐ Да.
☐ Нет.
6. Ваш цикл до COVID-19/вакцинации был регулярным (колебания в 9 дней – норма)?
☐ Да.
☐ Нет.
7. Ваша менструация до COVID-19/вакцинации была обильна (использование 6–7 и более прокладок за день и длительность менструации более 7 дней)?
☐ Да.
☐ Нет.
8. Вы используете КОК (комбинированную оральную контрацепцию)?
☐ Да.
☐ Нет.

Блок V. COVID-19

1. Вы болели COVID-19?
☐ Да.
☐ Нет.

Если вы ответили «нет», следующий блок о COVID-19 пропускается.

Блок VI. COVID-19

(в пустых полях необходимо указать только цифру)

1. Сколько дней у вас продолжается менструация после перенесенного COVID-19 (количество дней, когда вы наблюдаете кровянистые выделения)? ____
2. Через сколько дней приходила менструация после перенесенного COVID-19? ____
3. Стала ли ваша менструация болезненной после перенесенного COVID-19?
☐ Да.
☐ Нет.
4. Стала ли ваша менструация обильнее после перенесенного COVID-19?
☐ Да.
☐ Нет.

Блок VII. Вакцинация

1. Вы вакцинированы от COVID-19?
☐ Да.
☐ Нет.

Если вы ответили «нет», следующий блок о вакцинации пропускается.

Блок VIII. Вакцинация

1. Какой вакциной вы вакцинированы? Если название вашей вакцины не указано, напишите в отдельной строчке.
☐ Спутник V (Гам-Ковид-Вак).
☐ КовиВак.
☐ ЭпиВакКорона.
☐ Спутник Лайт.
☐ ____
2. Сколько дней у вас продолжается менструация после вакцинации (количество дней, когда вы наблюдаете кровянистые выделения)? ____
3. Через сколько дней приходит менструация после вакцинации? ____
4. Стала ли ваша менструация болезненной после вакцинации?
☐ Да.
☐ Нет.
5. Стала ли ваша менструация обильнее после вакцинации?
☐ Да.
☐ Нет.

Основными показателями исследования, без оценки значений которых цель исследования не могла быть достигнута, являлись:

- длина менструального цикла до/после COVID-19;
- длина менструации до/после COVID-19;
- длина менструального цикла до/после вакцинации Спутником V / Спутником Лайт;
- длина менструации до/после вакцинации Спутником V / Спутником Лайт;
- частота дисменореи до/после COVID-19;
- частота дисменореи до/после вакцинации Спутником V / Спутником Лайт;
- частота меноррагий до/после COVID-19;
- частота меноррагий до/после вакцинации Спутником V / Спутником Лайт.

Анализ в подгруппах

В ходе исследования были сформированы следующие группы пациентов, между которыми впоследствии был проведен анализ исходов исследования:

- пациенты, болевшие COVID-19;
- пациенты, вакцинированные Спутником V / Спутником Лайт.

Следует отметить, что пациенты были ознакомлены с международными критериями меноррагии, а именно использование 6–7 и более прокладок за день и длительность менструации более 7 дней.

Исходы исследования регистрировались в индивидуальных регистрационных картах пациентов (рис. 2).

Так как данное исследование не носило интервенционного характера, этическая экспертиза не проводилась.

Статистический анализ

Для анализа данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия

- **Рисунок 2.** Индивидуальная регистрационная карта пациента
- **Figure 2.** Individual patient registration card

Индивидуальный регистрационный номер пациентки _____.

Возраст _____

Менархе _____, продолжительность цикла _____, продолжительность менструации _____, болезненность _____, обильность _____.

Блок данных пациенток, перенесших COVID-19:

Продолжительность цикла _____, продолжительность менструации _____, болезненность _____, обильность _____ после COVID-19.

Блок данных пациенток, вакцинированных Спутником V / Спутником Лайт:

Продолжительность цикла _____, продолжительность менструации _____, болезненность _____, обильность _____ после вакцинации.

Дата _____, подпись врача-исследователя _____.

Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, по результатам которой все количественные признаки (длительность менструации и продолжительность менструального цикла) имели распределение, отличное от нормального. При оценке количественных данных в двух связанных совокупностях использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения номинальных признаков в двух связанных совокупностях был применен тест МакНемара. При интерпретации результатов статистического анализа величина $p < 0,05$ учитывалась как статистически значимая.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 344 женщин, принявших участие в исследовании, 271 перенесла COVID-19, 236 были вакцинированы Спутником V / Спутником Лайт. У всех участниц анкетирования COVID-19 протекал в легкой и среднетяжелой форме, а также отсутствовали как абсолютные, так и относительные противопоказания к вакцинации.

Было установлено, что средний возраст всех женщин, участвующих в анкетировании, равнялся 27,3 года, переболевших COVID-19 – 28,1 года, вакцинированных Спутником V / Спутником Лайт – 26,2 года. Характеристики менархе представлены в табл. 1.

При анализе показателей менструального цикла было выявлено, что его средняя длина у всех участников анкетирования составила 29,5 дня, однако была различна среди женщин, переболевших COVID-19 и вакцинированных Спутником V / Спутником Лайт: 29,3 и 29,6 дня соответственно (табл. 2).

В то время как средняя длина менструации у всех женщин, участвующих в исследовании, равнялась 5,39 дня, у женщин, переболевших COVID-19, она составила 5,37 дня, а у вакцинированных Спутником V / Лайт – 5,5 дня (табл. 3).

При оценке изменения длины менструации и менструального цикла до и после заболевания COVID-19 были получены данные, представленные в табл. 4.

В соответствии с полученными данными было установлено статистически значимое увеличение длительности менструального цикла с 28 ($Q_1 = 28,0$; $Q_3 = 30,0$) до 29,0 ($Q_1 = 27,0$; $Q_3 = 32,0$) дней после перенесенного COVID-19

- **Таблица 1.** Характеристика менархе у анкетированных женщин

- **Table 1.** Characteristics of the menarche in the surveyed women

Показатель	Все	Переболевшие COVID-19	Вакцинированные
N	344	271	236
Среднее	12,7	12,7	12,7
Медиана	13,0	13,0	13,0
Стандартное отклонение	1,43	1,45	1,32
Минимум	8	8	10
Максимум	23	23	17

($p = 0,023$). Увеличение длительности менструального цикла отмечалось у 30,26% женщин. Длительность менструации после перенесенной новой коронавирусной инфекции также статистически значимо увеличилась у 20,3% женщин ($p = 0,031$), но при этом медиана не изменилась.

При оценке изменения длины менструации и менструального цикла до и после вакцинации были получены данные, представленные в *табл. 5*.

В соответствии с полученными данными не было установлено статистически значимых изменений как продолжительности менструации, так и длины менструального цикла в поствакцинальном периоде, значения p составили 0,793 и 0,356 соответственно.

● **Таблица 2.** Характеристика длины менструального цикла у анкетированных женщин

● **Table 2.** Characteristics of the lengths of the menstrual cycle in the surveyed women

Показатель	Все	Переболевшие COVID-19	Вакцинированные
N	344	271	236
Среднее	29,5	29,3	29,6
Медиана	28,0	28,0	28,0
Стандартное отклонение	4,66	4,17	5,16
Минимум	19	19	19
Максимум	75	64	75

● **Таблица 3.** Характеристика длины менструации у анкетированных женщин

● **Table 3.** Characteristics of the length of the menstruation in the surveyed women

Показатель	Все	Переболевшие COVID-19	Вакцинированные
N	344	271	236
Среднее	5,39	5,37	5,5
Медиана	5,0	5,0	5,0
Стандартное отклонение	1,21	1,22	1,19
Минимум	1	1	2
Максимум	11	11	11

● **Таблица 4.** Оценка изменений длины менструации и менструального цикла исходно и после COVID-19, Me (Q_1 ; Q_3)

● **Table 4.** Assessment of changes in the length of menstruation and menstrual cycle initially and after COVID-19, Me (Q_1 ; Q_3)

Показатель	Этап наблюдения		p
	До COVID-19	После COVID-19	
Длина менструации, дни	5,0 (5,0; 6,0)	5,0 (5,0; 6,0)	0,031*
Длина цикла, дни	28,0 (28,0; 30,0)	29,0 (27,0; 32,0)	0,023*

* Изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

В ходе исследования был проведен анализ динамики частоты меноррагий и дисменореи исходно и после перенесенного COVID-19. Полученные результаты представлены в *табл. 6*.

Было установлено статистически значимое увеличение частоты меноррагий с 21,0 до 28,8% в постковидном периоде ($p < 0,001$). Статистически значимой динамики по частоте дисменореи исходно и после перенесенного COVID-19 выявлено не было ($p = 0,152$).

По результатам исследования отмечалось статистически значимое увеличение частоты меноррагий с 20,3 до 24,6% после вакцинации ($p = 0,013$). По частоте дисменореи не было установлено статистически значимой динамики в поствакцинальном периоде ($p = 0,581$). Полученные результаты представлены в *табл. 7*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время все еще неизвестно, какое воздействие SARS-CoV-2 оказывает на репродуктивную систему женщин. Результаты ряда научных работ уже были опубликованы, однако однозначный ответ так и не был получен. В систематическом обзоре 2022 г. [5] было продемонстрировано, что перенесенный COVID-19 увеличивает

● **Таблица 5.** Оценка изменений длины менструации и менструального цикла исходно и после вакцинации, Me (Q_1 ; Q_3)

● **Table 5.** Assessment of changes in the length of menstruation and menstrual cycle initially and after vaccination, Me (Q_1 ; Q_3)

Показатель	Этап наблюдения		p
	До вакцинации	После вакцинации	
Длина менструации, дней	5,0 (5,0; 6,0)	5,0 (5,0; 6,0)	0,793
Длина цикла, дней	28,0 (28,0; 30,0)	28,0 (28,0; 30,5)	0,356

● **Таблица 6.** Оценка изменений частоты меноррагий и дисменореи до и после COVID-19, n (%)

● **Table 6.** Assessment of changes in the frequency of menorrhagia and dysmenorrhea before and after COVID-19, n (%)

Признак	Этап наблюдения		p
	До COVID-19	После COVID-19	
Меноррагии	57 (21,0%)	78 (28,8%)	<0,001*
Дисменорея	177 (65,3%)	185 (68,3%)	0,152

* Изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

● **Таблица 7.** Оценка изменений частоты меноррагий и дисменореи до и после вакцинации, n (%)

● **Table 7.** Assessment of changes in the frequency of menorrhagia and dysmenorrhea before and after vaccination, n (%)

Признак	Этап наблюдения		p
	До вакцинации	После вакцинации	
Меноррагии	48 (20,3%)	58 (24,6%)	0,013*
Дисменорея	158 (66,9%)	161 (68,2%)	0,581

* Изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

вероятность различных нарушений менструальной функции. V. Lebar et al. в своем исследовании [6] показали, что после перенесенной инфекции наблюдается удлинение менструального цикла и уменьшение объема менструаций. Похожие результаты были обнаружены и в других работах [7–9], однако S. Madaan et al., I. Taşkalıdır et al. подчеркнули, что у ряда пациентов наблюдались и противоположные постковидные изменения: укорочение менструального цикла и увеличение объема менструаций [8, 9].

В свою очередь, другие исследования [10, 11] показали, что после перенесенной инфекции чаще всего наблюдаются именно нерегулярные менструации. Похожие выводы были представлены S.M. Khan et al. в своей работе [12], где дополнительно было продемонстрировано, что после перенесенной инфекции, помимо нерегулярных менструаций, также усиливаются проявления предменструального синдрома. Также обнаружили, что подобные изменения чаще всего наблюдаются у женщин, перенесших COVID-19 в более тяжелых формах. Следует подчеркнуть, что во многих работах обращалось внимание, что изменения менструальной функции носят временный характер и проходят в течение 1–2 мес. после заболевания [8, 13]. С другой стороны, L.C. Delamuta et al., а также A. Abdollahi et al. [14, 15] обнаружили, что различия между группой женщин с постковидными изменениями менструального цикла и группой женщин без изменений менструального цикла после COVID-19 были статистически незначимы.

Результаты исследований о влиянии вакцинации против новой коронавирусной инфекции на репродуктивную систему женщин также неоднозначны. T.P. Bouchard et al. в своем исследовании [16] продемонстрировали отсутствие значимых изменений параметров менструального цикла после вакцинации. Однако в систематическом обзоре 2022 г. [17] было установлено, что после вакцинации у женщин могут быть обнаружены такие нарушения менструального цикла, как меноррагия, метроррагия и полименорея. В то же время A. Edelman et al. [18] утверждают, что имеет место незначительное изменение длины менструального цикла на фоне вакцинации при неизменной продолжительности менструаций. Однако результаты другого исследования продемонстрировали, что после вакцинации наблюдаются изменения не только менструального цикла и менструации, но и предменструального синдрома: усиление усталости, абдоминальных и головных болей, раздражительности [19]. Также авторы данной работы подчеркивают, что наиболее частыми изменениями менструальной функции являлись увеличение объема менструальных выделений, усиление болей во время менструации, укорочение длины менструального цикла и менструации.

Интересные результаты были получены при попытке выяснить, какая вакцина наиболее ассоциирована с различными нарушениями менструальной функции. В своей работе V. Male продемонстрировала, что и мРНК- (матричная РНК), и аденовирусные вакцины от COVID-19 способны оказывать влияние на менструальную функ-

цию [20]. Похожие результаты были обнаружены в ряде других работ [19, 21–23]. L.M.M. Al-Mehaisen et al. [24] отмечают, что наиболее часто цикл становился нерегулярным после вакцинации Pfizer и Sinovac. В другом исследовании [15] сравнивали побочные эффекты четырех вакцин (Sinopharm, AstraZeneca, Sputnik V и Covaxin), и в результате было выявлено, что вакцинация Covaxin была ассоциирована с наибольшим влиянием на менструальную функцию, в то время как вакцинация Sputnik V – с наименьшим. Однако другое исследование [24] показало, что именно вакцинация AstraZeneca была ассоциирована с увеличением частоты и усилением дисменореи.

В ряде работ была продемонстрирована взаимосвязь между нарушением менструальной функции и полученным компонентом вакцины, а также между нарушением менструальной функции и наличием у пациентки эндометриоза, синдрома поликистозных яичников и приемом комбинированных гормональных контрацептивов. Так, несколько исследований [9, 25, 26] показали, что чаще изменения наблюдались именно после второго компонента вакцины. A. Alvergne et al. в своей работе [27] сделали вывод, что вакцинированные пациентки, использующие комбинированную гормональную контрацепцию, менее подвержены каким-либо изменениям менструальной функции, в то время как пациентки с эндометриозом и синдромом поликистозных яичников были более подвержены различным менструальным нарушениям. Похожие результаты были приведены и в другом исследовании [28].

Дискутабельным остается вопрос о возможном негативном влиянии SARS-CoV-2 и вакцинации на женскую фертильность. Y. Bentov et al. в своей работе [29] сделали вывод, что ни перенесенная инфекция, ни вакцинация Pfizer BioNTech (BNT162b2) не оказывает негативного влияния на качество фолликулов яичника. В то же время Ç. Soysal et al. продемонстрировали, что мРНК-вакцины не влияют на уровень антимюллерова гормона [30]. Об отсутствии влияния COVID-19 на овариальный резерв было заявлено в нескольких исследованиях [8, 13].

Результаты нашего исследования вносят свой вклад в попытку оценить воздействие SARS-CoV-2 и вакцинации на репродуктивную систему женщин. Однако, как и любая научная работа, оно имеет свои ограничения и недостатки. Главные из них – отсутствие предварительного расчета объема выборки и отсутствие данных о приеме антикоагулянтов во время терапии COVID-19, без которых нельзя исключить влияние данных препаратов на частоту меноррагии у женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы. COVID-19 не влияет на частоту дисменореи, однако после данного заболевания увеличивается продолжительность менструального цикла и менструации, а также частота меноррагии, что может быть связано с приемом антикоагулянтов в качестве терапии COVID-19. Вакцинация

Спутником V / Спутником Лайт оказывает влияние только на частоту меноррагии, увеличивая ее. Результаты данного исследования позволят как пациенткам, так и практикующим врачам быть более информированными о возможных изменениях менструальной функции после перенесенного COVID-19, а также вакцинации Спутником V / Спутником

Лайт. Необходимы дальнейшие исследования влияния COVID-19 и вакцинации на репродуктивную систему для получения окончательных выводов.



Поступила / Received 15.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 01.06.2023
Принята в печать / Accepted 01.06.2023

Список литературы / References

- Shilts J., Crozier T.W.M., Greenwood E.J.D., Lehner P.J., Wright G.J. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. *Sci Rep.* 2021;11(1):413. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80464-1>.
- Ragotte R.J., Pulido D., Donnellan F.R., Hill M.L., Gorini G., Davies H. et al. Human Basigin (CD147) Does Not Directly Interact with SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *mSphere.* 2021;6(4):e0064721. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00647-21>.
- Pereira V.M., Reis F.M., Santos R.A., Cassali G.D., Santos S.H., Honorato-Sampaio K., dos Reis A.M. Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1-7) and MAS receptor in the rat ovary. *Reprod Sci.* 2009;16(12):1165–1174. <https://doi.org/10.1177/1933719109343309>.
- Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И. и др. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2021;7(7):81–86. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86>.
- Dolgushina N.V., Drapkina Yu.S., Krechetova L.V., Ivanets T.Yu., Menzhinskaya I.V., Gus A.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) Vaccine Has No Adverse Effect On The Ovarian Reserve in Reproductive-Age Women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;7(7):81–86. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86>.
- Tayyaba Rehan S., Imran L., Mansoor H., Sayyeda Q., Hussain H.U., Cheema M.S. et al. Effects of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pandemic on menstrual health of women: A systematic review. *Health Sci Rep.* 2022;5(6):e881. <https://doi.org/10.1002/hsr2.881>.
- Lebar V., Laganà A.S., Chiantera V., Kunič T., Lukanović D. The Effect of COVID-19 on the Menstrual Cycle: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(13):3800. <https://doi.org/10.3390/jcm11133800>.
- Madaan S., Talwar D., Jaiswal A., Kumar S., Acharya N., Acharya S., Dewani D. Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility: Repercussions of the pandemic. *J Educ Health Promot.* 2022;11:170. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1200_21.
- Li K., Chen G., Hou H., Liao Q., Chen J., Bai H. et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(1):260–267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>.
- Taşkaldıran I., Vuraloğlu E., Bozkuş Y., Turhan İydir Ö., Nar A., Başçıl Tütüncü N. Menstrual Changes after COVID-19 Infection and COVID-19 Vaccination. *Int J Clin Pract.* 2022;3199758. <https://doi.org/10.1155/2022/3199758>.
- Cherenack E.M., Salazar A.S., Nogueira N.F., Raccamarich P., Rodriguez V.J., Mantero A.M. et al. Infection with SARS-CoV-2 is associated with menstrual irregularities among women of reproductive age. *PLoS ONE.* 2022;17(10):e0276131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276131>.
- Sarfraz A., Sarfraz Z., Sarfraz M., Nadeem Z., Felix M., Cherrez-Ojeda I. Menstrual irregularities following COVID-19 vaccination: A global cross-sectional survey. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;81:104220. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104220>.
- Khan S.M., Shilen A., Heslin K.M., Ishimwe P., Allen A.M., Jacobs E.T., Farland L.V. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):270–273. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.016>.
- Madendag I.C., Madendag Y., Ozdemir A.T. COVID-19 disease does not cause ovarian injury in women of reproductive age: an observational before-and-after COVID-19 study. *Reprod Biomed Online.* 2022;45(1):153–158. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.002>.
- Delamuta L.C., Monteleone P.A.A., Ferreira-Filho E.S., Heinrich-Oliveira V., Soares-Júnior J.M., Baracat E.C., Maciel G.A.R. Coronavirus Disease 2019 and Human Reproduction: A Changing Perspective. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e3032. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3032>.
- Abdollahi A., Naseh I., Kalrooz F., Kazemi-Galougahi M.H., Nezamzadeh M., Sabeti Billandi S. et al. Comparison of Side Effects of COVID-19 Vaccines: Sinopharm, AstraZeneca, Sputnik V, and Covaxin in Women in Terms of Menstruation Disturbances, Hirsutism, and Metrorrhagia: A Descriptive-Analytical Cross-Sectional Study. *Int J Fertil Steril.* 2022;16(3):237–243. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2022.544706.1236>.
- Bouchard T.P., Schneider M., Schmidt M., Manhart M., Fehring R.J. Menstrual Cycle Parameters Are Not Significantly Different After COVID-19 Vaccination. *J Womens Health (Larchmt).* 2022;31(8):1097–1102. <https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0097>.
- Nazir M., Asghar S., Rathore M.A., Shahzad A., Shahid A., Ashraf Khan A. et al. Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. *Vacunas.* 2022;23:S77–S87. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.07.001>.
- Edelman A., Boniface E.R., Benhar E., Han L., Matteson K.A., Favaro C. et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. *Obstet Gynecol.* 2022;139(4):481–489. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004695>.
- Baena-García L., Aparicio V.A., Molina-López A., Aranda P., Cámara-Roca L., Ocón-Hernández O. Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-19 vaccination: The EVA project. *Womens Health (Lond).* 2022;18:17455057221112237. <https://doi.org/10.1177/17455057221112237>.
- Male V. Menstrual changes after COVID-19 vaccination. *BMJ.* 2021;374:n2211. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2211>.
- Zhang B., Yu X., Liu J., Liu J., Liu P. COVID-19 vaccine and menstrual conditions in female: data analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *BMC Womens Health.* 2022;22(1):403. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01934-4>.
- Lessans N., Rottenstreich A., Stern S., Gilan A., Saar T.D., Porat S., Dior U.P. The effect of BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA vaccine on menstrual cycle symptoms in healthy women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;160(1):313–318. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14356>.
- Rodríguez Quejada L., Toro Wills M.F., Martínez-Ávila M.C., Patiño-Aldana A.F. Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. *Womens Health (Lond).* 2022;18:17455057221109375. <https://doi.org/10.1177/17455057221109375>.
- Al-Mehaisen L.M.M., Mahfouz I.A., Khamaiseh K., Al-Beitawe S.N., Al-Kuran O.A.H. Short Term Effect of Corona Virus Diseases Vaccine on the Menstrual Cycles. *Int J Womens Health.* 2022;14:1385–1394. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S376950>.
- Male V. Menstruation and COVID-19 vaccination. *BMJ.* 2022;376:o142. <https://doi.org/10.1136/bmj.o142>.
- Dellino M., Lamanna B., Vinciguerra M., Tafuri S., Stefanizzi P., Malvasi A. et al. SARS-CoV-2 Vaccines and Adverse Effects in Gynecology and Obstetrics: The First Italian Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(20):13167. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013167>.
- Alvergne A., Woon E.V., Male V. Effect of COVID-19 vaccination on the timing and flow of menstrual periods in two cohorts. *Front Reprod Health.* 2022;4:952976. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.952976>.
- Lee K.M.N., Junkins E.J., Luo C., Fatima U.A., Cox M.L., Clancy K.B.H. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci Adv.* 2022;8(28):eabm7201. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm7201>.
- Bentov Y., Beharier O., Moav-Zafir A., Kabessa M., Godin M., Greenfield C.S. et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum Reprod.* 2021;36(9):2506–2513. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab182>.
- Soyal C., Yilmaz E. The effect of COVID-19 vaccine on ovarian reserve. *Saudi Med J.* 2022;43(5):486–490. <https://doi.org/10.15537/smj.2022.43.5.20220007>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – М.Ю. Фокина, А.Е. Маликова, К.Р. Бахтияров

Написание текста – А.Е. Маликова

Сбор и обработка материала – М.Ю. Фокина

Статистическая обработка данных – М.Ю. Фокина, А.Е. Маликова

Редактирование – К.Р. Бахтияров

Contribution of authors:

Study concept and design – Mariya Yu. Fokina, Anastasia E. Malikova, Kamil R. Bakhtiyarov

Text development – Anastasia E. Malikova

Collection and processing of material – Mariya Yu. Fokina

Statistical processing – Mariya Yu. Fokina, Anastasia E. Malikova

Editing – Kamil R. Bakhtiyarov

Информация об авторах:

Фокина Мария Юрьевна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; fokina.maria2010@yandex.ru

Маликова Анастасия Евгеньевна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; NastyaBennet@yandex.ru

Бахтияров Камил Рафаэлевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; doctorbah@mail.ru

Information about the authors:

Mariya Yu. Fokina, Student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; fokina.maria2010@yandex.ru

Anastasia E. Malikova, Student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; NastyaBennet@yandex.ru

Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctorbah@mail.ru

Особенности клинического течения синдрома сухого глаза и оценка эффективности слезозаместительной терапии у пациентов после катарактальной и кераторефракционной хирургии на фоне тревожного расстройства и депрессии

А.В. Корнеева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, a.korneeva@skolkovomed.com

С.С. Страхова², <https://orcid.org/0009-0005-7972-2640>, strahova@bk.ru

И.А. Лоскутов³, <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>, loskoutigor@mail.ru

¹ Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1

² ООО «Глазная хирургия Расческов»; 420081, Россия, Казань, ул. Патриса Лумумбы, д. 28а

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Введение. Синдром сухого глаза (ССГ) является частой причиной нечеткого зрения и дискомфорта у пациентов после операций на глазах, что оказывает большое влияние на психическое состояние пациентов. Выявление ССГ в ходе предоперационного обследования важно не только для получения высокого послеоперационного результата, но и для своевременного назначения терапии с целью повышения качества жизни пациента.

Цель. Установить особенности клинического течения синдрома сухого глаза и определить эффективность применения гиалуроновой кислоты сверхвысокой молекулярной массы у пациентов с тревожным расстройством и депрессией после катарактальной и кераторефракционной хирургии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 пациентов (150 глаз). Всем пациентам в ходе предоперационного обследования выполнялась диагностика ССГ и предварительно проводилось психотестирование. Пациентам обеих групп проводилось лечение ССГ гиалуроновой кислотой сверхвысокой молекулярной массы три раза в сутки в течение 3 мес. после операции в сочетании с топической комбинацией глюкокортикоидных, антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов, которые назначались в течение одной недели после операции. Во всех исследуемых случаях интраоперационных осложнений не отмечалось.

Результаты и обсуждение. Было выявлено, что пациенты с депрессивными и/или тревожными симптомами (46% испытуемых) имели более высокие баллы OSDI, тогда как не было выявлено различий в клинко-функциональных показателях ССГ между исследуемыми группами. Отмечалось значительное улучшение результатов ОКТ-менискометрии и пробы Норна на фоне терапии препаратом гиалуроновой кислоты. Приведенные клинические примеры показывают важность своевременной диагностики и терапии ССГ.

Выводы. Проведенное исследование показало важность выявления ССГ и назначения слезозаместительной терапии как для достижения высокого послеоперационного результата, так и для значительного снижения субъективного дискомфорта пациента, повышения качества его жизни.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, препараты искусственной слезы, послеоперационный результат, воспаление глазной поверхности, нечеткость зрения, слезная пленка, психические расстройства

Для цитирования: Корнеева А.В., Страхова С.С., Лоскутов И.А. Особенности клинического течения синдрома сухого глаза и оценка эффективности слезозаместительной терапии у пациентов после катарактальной и кераторефракционной хирургии на фоне тревожного расстройства и депрессии. *Медицинский совет.* 2023;17(13):220–228. <https://doi.org/10.21518/ms2023-258>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features of dry eye syndrome and evaluation of the effectiveness of artificial tear therapy in patients with anxiety and depression after cataract and keratorefractive surgery

Alina V. Korneeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, a-bel@mail.ru

Sofia S. Strakhova², <https://orcid.org/0009-0005-7972-2640>, strahova@bk.ru

Igor A. Loskutov³, <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>, loskoutigor@mail.ru

¹ Branch Office of "Hadassah Medical Ltd"; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Territory of the Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia

² LLC "Eye Surgery Rascheskov"; 28a, Patris Lumumba St., Kazan, 420081 Russia

³ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Introduction. Dry eye syndrome (DES) is a common cause of blurred vision and discomfort in patients after eye surgery, which has a great impact on the on the patients' mental state. Evaluation of the presence of DES during the preoperative examination is important not only for obtaining a high postoperative result, but also for the timely administration of therapy in order to improve the patient's quality of life.

Aim. Thus, the aim of this study was to establish the features of the clinical course of dry eye syndrome and to determine the effectiveness of ultra-high viscosity hyaluronic acid therapy in patients with anxiety and depression after cataract and keratorefractive surgery.

Materials and methods. The study involved 100 patients (150 eyes). Preoperative examination included DES diagnostic and psychotesting. DES in all studied subjects was treated with ultra-high viscosity hyaluronic acid 3 times a day for 3 months after surgery in combination with topical combination of glucocorticoids, antibacterial and non-steroidal anti-inflammatory drugs, which were administered within 1 week after surgery. There were no intraoperative complications in all studied cases.

Results. It was found that patients with depressive and/or anxiety symptoms (46% of the subjects) had higher OSDI scores, while there were no differences in clinical and functional tests of dry eye syndrome between the studied groups. There was a significant improvement in the results of OCT meniscometry and Norn's test during therapy with ultra-high viscosity hyaluronic acid. The given clinical examples show the importance of timely diagnosis and treatment of DES.

Conclusions. The study showed the importance of dry eye syndrome evaluation and timely artificial tear therapy prescribing for both to achieve a high postoperative result and to reduce the patients' subjective discomfort and improve patients' quality of life.

Keywords: hyaluronic acid, artificial tears, postoperative result, ocular surface inflammation, blurred vision, tear film, mental disorders.

For citation: Korneeva A.V., Strakhova S.S., Loskutov I.A. Clinical features of dry eye syndrome and evaluation of the effectiveness of artificial tear therapy in patients with anxiety and depression after cataract and keratorefractive surgery. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):220–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-258>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы проблема синдрома сухого глаза (ССГ) приобретает все большую актуальность и выявляется офтальмологом почти у каждого второго пациента. Распространенность данной патологии, по данным ряда исследований, варьируется от 18 до 67% [1–4]. Распространенность ССГ в промышленно развитых странах, по данным метаанализа с глобальным картированием, составляет от 5 до 50%, достигая в некоторых популяциях 75% [2–4]. Развитие ССГ связано с воздействием целого ряда факторов, которые можно разделить на экзогенные и эндогенные. К экзогенным факторам относится состояние окружающей среды, увеличение распространенности компьютерного зрительного синдрома, все большая доступность контактной коррекции зрения, высокая распространенность оперативных вмешательств на глазном яблоке, в т. ч. рефракционных, постоянный прием некоторых препаратов. Эндогенными факторами являются менопаузальный синдром, системные заболевания, хронические заболевания глаз.

ССГ определяется международным обществом экспертов по изучению слезной пленки и глазной поверх-

ности (The Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II, TFOS DEWS II) как «многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся глазными симптомами, этиологическую роль в развитии которых играют нестабильность, гиперосмолярность слезной пленки, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения» [5]. Азиатское общество синдрома сухого глаза (ADES) определяет ССГ как «многофакторное заболевание, характеризующееся нестабильностью слезной пленки, вызывающей различные симптомы и/или нарушение зрения, потенциально сопровождающееся повреждением глазной поверхности» [6].

Характерные для ССГ симптомы, такие как сухость, дискомфорт, ощущение инородного тела, боль, зуд, могут сохраняться в течение многих лет, оказывая значительное негативное влияние на качество жизни пациента. Несмотря на высокий научный интерес к этой проблеме в последние годы, этиология данного состояния во многом остается неизвестной. В последние годы все большее внимание привлекает связь между ССГ и психическими расстройствами. О связи между симптомами сухости глаз

и депрессией сообщалось во многих исследованиях [7–17]. Так, в исследовании взаимосвязи депрессии и синдрома сухого глаза, выполненном A. Alamri в 2023 г., в общей сложности у 36,7% исследуемого населения были диагностированы симптомы сухости глаз, а у 23,7% была диагностирована депрессия, стресс или тревога [8]. В исследовании R. van der Vaart подтверждается большая распространенность основных депрессивных расстройств у пациентов с ССГ [17]. M. Kitazawa отмечал более выраженное влияние симптомов ССГ на качество жизни пациентов [14]. Следует отметить, что прием антидепрессантов также рассматривается как фактор риска возникновения ССГ [18, 19].

В то же время ССГ является частым заболеванием глазной поверхности у пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты. Фактоэмulsionификация является хирургической процедурой, наиболее часто выполняемой во всем мире, и число прооперированных пациентов постоянно растет. Одновременно наблюдается рост распространенности рефракционных вмешательств. Значение синдрома сухого глаза часто недооценивается или упускается из виду во время предоперационного планирования катарактальной и рефракционной хирургии, в то время как наличие ССГ у данных пациентов имеет негативные последствия [20, 21]. Во-первых, ССГ может повлиять на предоперационную биометрическую оценку, что приведет к нежелательным послеоперационным ошибкам рефракции [22]. Во-вторых, ССГ может вызывать значительный зрительный дискомфорт, колебания остроты зрения и неудовлетворенность пациента, значительно снижая положительный эффект улучшения зрения после катарактальной и кераторефракционной хирургии [23].

Таким образом, несмотря на то что у большинства пациентов после операции достигается высокая острота зрения, нестабильность слезной пленки и симптомы сухости глаз, связанные с хирургическими вмешательствами, остаются серьезной проблемой [23–27]. Отмечается снижение чувствительности роговицы из-за прерывания хода нервов роговицы, а также фототоксического повреждения от воздействия света операционного микроскопа. Также было продемонстрировано повышение уровня воспалительных цитокинов в слезной пленке после оперативных вмешательств. Кроме того, применение инстилляций некоторых препаратов интраоперационно и в послеоперационном периоде, замедляющих регенерацию эпителия роговицы, может также оказывать влияние на проявления синдрома сухого глаза. Все эти факторы риска способны проявлять негативное воздействие даже на глазную поверхность практически здорового человека, приводя к нестабильности слезной пленки и симптомам раздражения глаз. Обычно выраженность синдрома сухого глаза достигает пика через 7 дней после фактоэмulsionификации, хотя поражение глазной поверхности со временем может снижаться [28]. T. Oh продемонстрировал, что плотность бокаловидных клеток не восстанавливается в течение более 3 мес. после хирургии катаракты, что

может быть причиной дискомфорта и симптомов сухости глаз [29]. Кроме того, связанная с хирургическим повреждением денервация роговицы может приводить к нарушению мигательного и слезовыделительного рефлексов с последующим повреждением эпителия роговицы [3]. Чувствительность роговицы также может быть снижена воспалительными цитокинами, высвобождаемыми во время эпителизации роговичного разреза, нарушающими стабильность слезной пленки [30]. K. Nap оценил особенности слезопродукции и состояние мейбомиевых желез после хирургии катаракты, продемонстрировав, что ощущения дискомфорта в глазах усиливаются через 1 и 3 мес. после операции наряду со снижением времени разрыва слезной пленки и изменениями краев век [31]. В связи с этим нами была выбрана периодичность послеоперационного осмотра в 1 нед., 1 мес и 3 мес.

Офтальмологические операции направлены на улучшение качества жизни пациентов, однако у многих пациентов офтальмологические вмешательства являются стрессовыми и вызывают пограничные и психические расстройства из-за страха потери зрения, которые по преобладающей симптоматике можно разделить на астено-депрессивные, тревожно-фобические и тревожно-депрессивные синдромы. В связи с этим в настоящем исследовании мы проводили психологическое тестирование пациентов и анализировали особенности клинического течения синдрома сухого глаза после хирургического вмешательства у пациентов с депрессивным расстройством и повышенной тревожностью.

В качестве препарата выбора для слезозаместительной терапии в послеоперационном периоде нами был выбран препарат гиалуроновой кислоты (ГК) сверхвысокой молекулярной массы (3,5–3,7 МДа) без консервантов. Наш выбор был обусловлен тем, что гиалуроновая кислота представлена в нем в оптимальной концентрации 0,15%, обеспечивающей пациентам максимальный комфорт без эффекта склеивания. Известно, что терапевтической эффективностью обладают растворы гиалуроновой кислоты 0,1–0,3%, однако оптимальной по комфорту для пациента является концентрация 0,15–0,2%. В ряде исследований было показано, что мукоадгезивные характеристики линейной натуральной ГК, определяющие длительность воздействия и ее эффективность, находились в строгой корреляции с молекулярной массой ГК [32–34]. Сверхвысокая молекулярная масса гиалуроновой кислоты обеспечивает более продолжительное увлажнение по сравнению с препаратами, содержащими низкомолекулярную гиалуроновую кислоту, а отсутствие консервантов в ее составе позволяет избежать дополнительного токсического воздействия на глазную поверхность в послеоперационном периоде. Анализ терапевтической эффективности после катарактальной и рефракционной хирургии показал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата гиалуроновой кислоты сверхвысокой молекулярной массы со значительным снижением риска развития слезной дисфункции и нейротрофической эпителиопатии в долгосрочном периоде [35, 36].

Цель оригинального исследования – установить особенности клинического течения синдрома сухого глаза и определить эффективность применения препарата гиалуроновой кислоты сверхвысокой молекулярной массы у пациентов с тревожным расстройством и депрессией после катарактальной и кераторефракционной хирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы разделили испытуемых на две группы:

- первую исследуемую группу составили 50 пациентов (50 глаз), перенесших одностороннюю операцию по удалению катаракты (факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы),
- вторую исследуемую группу составили 50 пациентов (100 глаз), которым была проведена операция FemtoLasik на обоих глазах.

Всем пациентам в ходе предоперационного обследования выполнялась диагностика ССГ и предварительно проводилось психотестирование (все исследуемые пациенты на момент исходного тестирования не получали психофармакологического лечения). Критерием включения в исследуемые группы являлось наличие синдрома сухого глаза. Для коррекции ССГ пациентам были назначены инстилляции препарата искусственной слезы гиалуроновая кислота. Средний возраст испытуемых составил $42,4 \pm 9,9$ года (62,5% женщин). Значимой разницы возрастных показателей в двух группах не наблюдалось. Эффективность лечения оценивали через 7 дней, 1 и 3 мес. после операции с помощью общепринятых инструментальных методов мониторинга: времени разрыва слезной пленки (ВРСП, проба Норна), теста Ширмера, окрашивания лиссаминовым зеленым и флюоресцеином (по Оксфордской шкале). Для оценки слезного мениска использовали метод ОКТ-менискометрии, который проводился на оптическом когерентном томографе Curvis 5000. Всем пациентам проводилась субъективная оценка симптомов и тяжести ССГ на основе опросника «Индекс поражения глазной поверхности» (Ocular Surface Disease Index).

Период наблюдения составил 3 мес. Депрессивное настроение и тревожность оценивали с использованием российской версии шкалы депрессии Монтегери – Асберга (MADRS) и российской версии рейтинговой шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A). В качестве критериев оценки достижения результата рассчитывались отдельные отношения шансов для ССГ и для тревожно-депрессивного расстройства. Показатели результатов были оценены до операции (исходный уровень), через одну неделю (7-й день), через 1 мес. (30-й день), через 3 мес. (90-й день) после операции. Разницу морфометрических показателей оценивали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Взаимосвязь между депрессивными или тревожными симптомами и тяжестью ССГ на исходном уровне исследовали с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Пациентам обеих групп проводилось лечение ССГ гиалуроновой кислотой сверхвысокой молекулярной массы 3 раза в сутки

в течение 3 мес. после операции в сочетании с топической комбинацией глюкокортикоидных, антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов, которые назначались в течение 1 нед. после операции. Во всех исследуемых случаях интраоперационных осложнений не отмечалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 100 пациентов, у которых на этапе предоперационной диагностики были выявлены признаки синдрома сухого глаза от легкой до тяжелой степени. 50 пациентам (50 глаз) была выполнена операция факоэмульсификации, 50 пациентов (100 глаз) перенесли кераторефракционную операцию методом FemtoLasik. Установлено, что разница значений глубины и высоты слезного мениска, измеренных методом ОКТ, до и после лечения была статистически значимой ($p \leq 0,05$). Как видно из *табл. 1, 2*, вне зависимости от вида оперативного вмешательства показатели времени разрыва слезной пленки на фоне терапии достоверно увеличились с $9,34 \pm 1,20$ до $12,99 \pm 0,78$ с ($p \leq 0,05$) и с $10,41 \pm 2,00$ до $14,02 \pm 0,65$ с ($p < 0,05$) к 1-му и 3-му мес. соответственно.

Также наблюдалось улучшение показателей ОКТ-менискометрии в виде достоверного увеличения высоты и глубины слезного мениска через 1 и 3 мес. в обеих группах (*табл. 3*).

На основе исходных показателей у 25 из 100 (25,0%) пациентов был превышен пороговый суммарный балл по шкале MADRS и у 67 из 100 (67,0%) по шкале QIDS при оценке тяжести депрессивной симптоматики. У 15 из 100 (15,0%) пациентов был превышен пороговый балл по шкале тревоги Гамильтона. У 6 пациентов было диагностировано большое депрессивное расстройство, и после

● **Таблица 1.** Показатели пробы Норна и ОКТ-менискометрии до катарактальной (I) и кераторефракционной (II) хирургии ($M \pm \sigma$)

● **Table 1.** Table 1. Instrumental parameters of the eye surface before cataract (I) and refractive (II) surgery ($M \pm \sigma$)

Группа	Проба Норна, с	ОКТ-менискометрия, мкм	
		Высота	Глубина
I	$9,34 \pm 1,20$	$258,20 \pm 8,5$	$211,42 \pm 15,67$
II	$10,41 \pm 2,0$	$302,00 \pm 8,2$	$236,45 \pm 16,39$
Среднее значение для обеих групп	$9,9 \pm 1,80$	$280,08 \pm 8,8$	$225,43 \pm 15,89$

● **Таблица 2.** Динамика показателей пробы Норна у пациентов исследуемых групп после лечения ($M \pm \sigma$)

● **Table 2.** Dynamics of Norn test parameters in patients of the study groups after treatment ($M \pm \sigma$)

Группа	До операции	Через 1 мес.	Через 3 мес.
I	$9,34 \pm 1,20$	$10,15 \pm 1,20^*$	$12,97 \pm 0,78^*$
II	$10,41 \pm 2,0$	$11,69 \pm 1,37^*$	$14,02 \pm 0,65^*$
Среднее значение для обеих групп	$9,9 \pm 1,80$	$10,95 \pm 1,24^*$	$13,65 \pm 0,15^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с предоперационными результатами.

- **Таблица 3.** Динамика показателей ОКТ-менискометрии у пациентов исследуемых групп до и после лечения ($M \pm \sigma$)
- **Table 3.** Dynamics of OCT-meniscometry parameters in patients of the study groups before and after treatment ($M \pm \sigma$)

Группа	Параметр	До операции	Через 1 мес.	Через 3 мес.
I	Высота	258,20 $\pm$ 8,5	301,88 $\pm$ 8,50*	329,05 $\pm$ 7,20*
	Глубина	211,42 $\pm$ 15,67	221,79 $\pm$ 6,42*	230,78 $\pm$ 4,20*
II	Высота	302,00 $\pm$ 8,20	327,81 $\pm$ 6,88*	333,33 $\pm$ 5,10*
	Глубина	236,45 $\pm$ 16,39	242,33 $\pm$ 6,62*	227,83 $\pm$ 3,97*
Среднее значение для обеих групп	Высота	280,08 $\pm$ 8,80	300,32 $\pm$ 7,12*	329,87 $\pm$ 6,17*
	Глубина	225,43 $\pm$ 15,89	231,71 $\pm$ 3,34*	245,55 $\pm$ 2,17*

* $p < 0,05$.

- **Таблица 4.** Взаимосвязь между психическими симптомами, клинико-функциональными и субъективными признаками синдрома сухого глаза
- **Table 4.** The relationship between psychiatric symptoms, objective and subjective DES signs

	MADRS					HAM-A				
	Низкий балл ≤ 15 ($n = 75$)		Высокий балл > 15 ($n = 25$)		Значение p	Низкий балл < 15 ($n = 85$)		Высокий балл ≥ 14 ($n = 15$)		Значение p
	Среднее значение	CO	Среднее значение	CO		Среднее значение	CO	Среднее значение	CO	
OSDI, баллы	45,52	26,34	65,03	15,15	0,01	46,98	25,01	70,69	17,90	0,01
ВРСП, с	9,7	4,21	7,50	3,21	0,60	6,19	4,31	3,82	3,19	0,25
Тест Ширмера, мм	9,40	7,02	7,49	4,21	0,62	9,90	8,20	8,60	4,21	0,62

CO – среднеквадратичное отклонение.

выполнения хирургического вмешательства психиатром им было назначено психотерапевтическое и психофармакологическое лечение.

Нами была обнаружена значительная разница в количестве баллов на основе опросника OSDI между пациентами с психическими нарушениями и без них, тогда как не было никаких статистических различий между этими группами в отношении других объективных показателей (табл. 4).

При выявлении корреляции между психиатрическими и офтальмологическими переменными была установлена значительная связь между оценкой MADRS и оценкой OSDI, но не с клинико-функциональными показателями ССГ (табл. 5). Точно так же существовала значительная связь между оценкой HAM-A и оценкой OSDI, но не с объективными показателями ССГ.

При поперечном исследовании мы обнаружили, что пациенты с депрессивными и/или тревожными симптомами имели более высокие баллы OSDI, т. е. более выраженные субъективные симптомы, чем пациенты без депрессивных или тревожных симптомов, тогда как не было выявлено различий в клинико-функциональных проявлениях ССГ между группами.

Проведенное исследование показало, что в течение первой недели после назначения препарата гиалуроновой кислоты у пациентов с ССГ происходит статистически значимое увеличение глубины и высоты слезного мениска, что было часто ассоциировано с отмечаемым снижением дискомфорта глаз (опросник OSDI показал значительное улучшение – $p < 0,001$). Специфические симптомы ССГ, в частности повышение частоты нечеткости зрения, были связаны с симптомами депрессии. В то же время оптические аберрации, возникающие вследствие нестабильности слезной

пленки, могут predispose к тревоге и депрессивной тенденции. Мы выявили тесную связь между депрессией, тревожностью и ССГ, особенно у лиц женского пола. Такая ассоциация имеет значение для офтальмологов в ведении и лечении ССГ. Обнаруженные изменения являются основанием для заключения о необходимости анализа психологического статуса у пациентов, перенесших оперативное лечение, и назначения соответствующей психотерапевтической и/или психофармакологической помощи. В то же время мы считаем важным, что в психиатрической практике важно принимать во внимание риск усугубления симптомов сухого глаза на фоне применения антидепрессантов.

Применение капель искусственной слезы с ГК сверхвысокой молекулярной массы в концентрации 0,15% способствует снижению выраженности ССГ после катарактальной и кераторефракционной хирургии: повышению стабильности слезной пленки, восстановлению параметров слезного мениска. Ведущим методом лечения депрессии является психофармакотерапия, при тревоге – психотерапия [37, 38]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния лечения психических

- **Таблица 5.** Взаимосвязь между психическими симптомами и клинико-функциональными показателями синдрома сухого глаза

- **Table 5.** The relationship between psychiatric symptoms and DES clinical manifestations

	ВРСП		OSDI		Тест Ширмера	
	r	Значение p	r	Значение p	r	Значение p
MADRS	0,009	0,879	0,579	<0,001	0,059	0,923
HAM-A	-0,120	0,568	0,399	0,010	-0,202	0,323

r – коэффициент корреляции Пирсона.

расстройств на клинические проявления ССГ. В нашем исследовании симптомы депрессии и/или тревоги связаны с субъективными симптомами ССГ, но не с его клинико-функциональными проявлениями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Перед изложением клинического случая хотелось бы отметить, что, несмотря на наши ожидания, что слезная пленка не должна оказывать существенного влияния на кератотопографические результаты, особенно на профиль задней поверхности, нестабильность слезной пленки может вызывать артефакты и даже приводить к значительным ошибкам в расчете послеоперационной рефракции. В качестве примера на *рис. 1, 2* показан анализ Белина – Амброзио до и после инстилляцией препарата искусственной слезы (*рис. 1А, В, 2А, В*).

На *рис. 3* представлены результаты кератотопографии пациента (3) исходно, после моргания и после инстилляцией препарата искусственной слезы.

Приведенные выше случаи показывают, что стабильность слезной пленки очень важна в ходе предопераци-

онного обследования и позволяет получить более точные данные для определения тактики лечения пациента.

У пациентки М. при первичной диагностике были выявлены признаки ССГ: интенсивное окрашивание конъюнктивы лиссаминовым зеленым, проба Норна 5 с, глубина слезного мениска 202 мкм (*рис. 4, 5, табл. 6*).

В данном случае мы наблюдали положительную динамику функциональных показателей ССГ, но баллы по шкале OSDI не изменились (68,5). При психиатрическом обследовании у пациентки был выявлен легкий депрессивный эпизод.

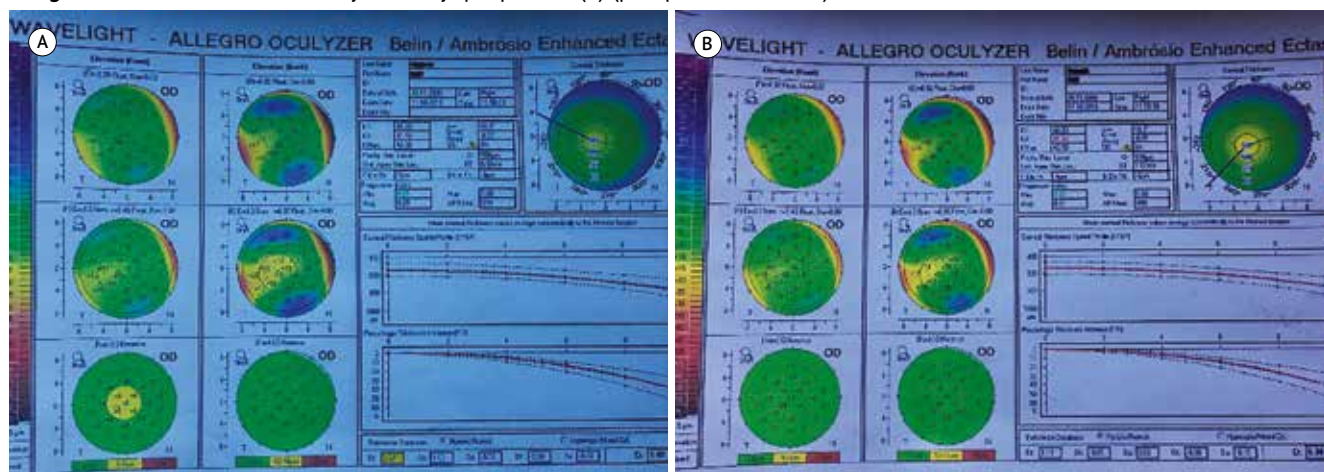
ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост заболеваемости ССГ, в т. ч. на фоне психических расстройств (депрессия и тревога) [8, 10–19]. Именно поэтому так важно оценивать психоэмоциональное состояние пациентов до и после офтальмохирургических вмешательств, а также учитывать личностные особенности пациента.

Причин для таких выводов несколько. Существует гипотеза, что концентрация серотонина в слезе положительно коррелирует с симптомами и признаками сухости глаз [39].

● **Рисунок 1.** Анализ Белина – Амброзио у пациента (1) с миопией (предоперационные результаты)

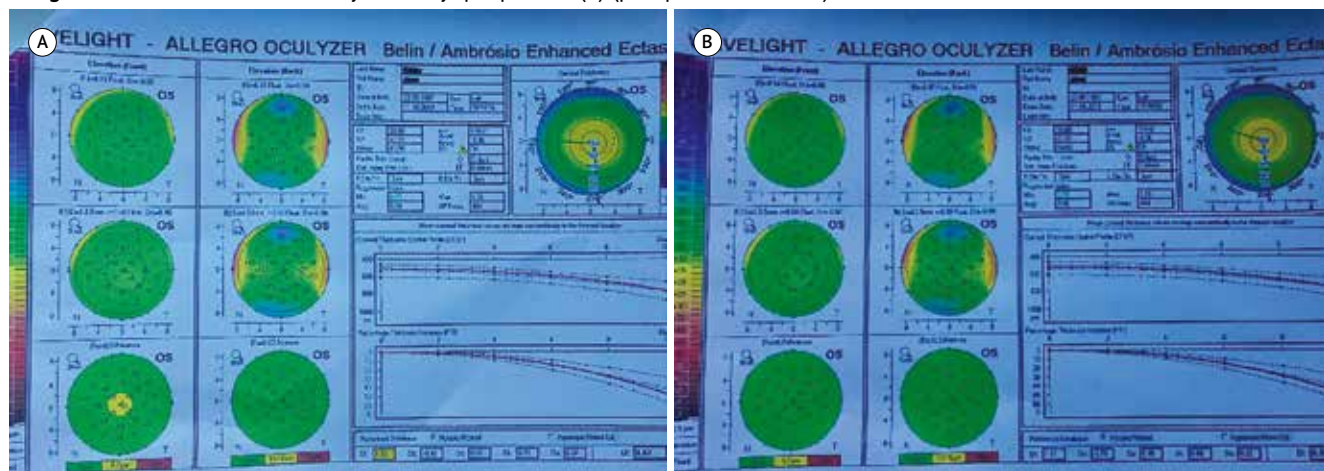
● **Figure 1.** Belin – Ambrosio analysis in myopic patient (1) (preoperative results)



А – до и В – после инстилляцией препарата искусственной слезы

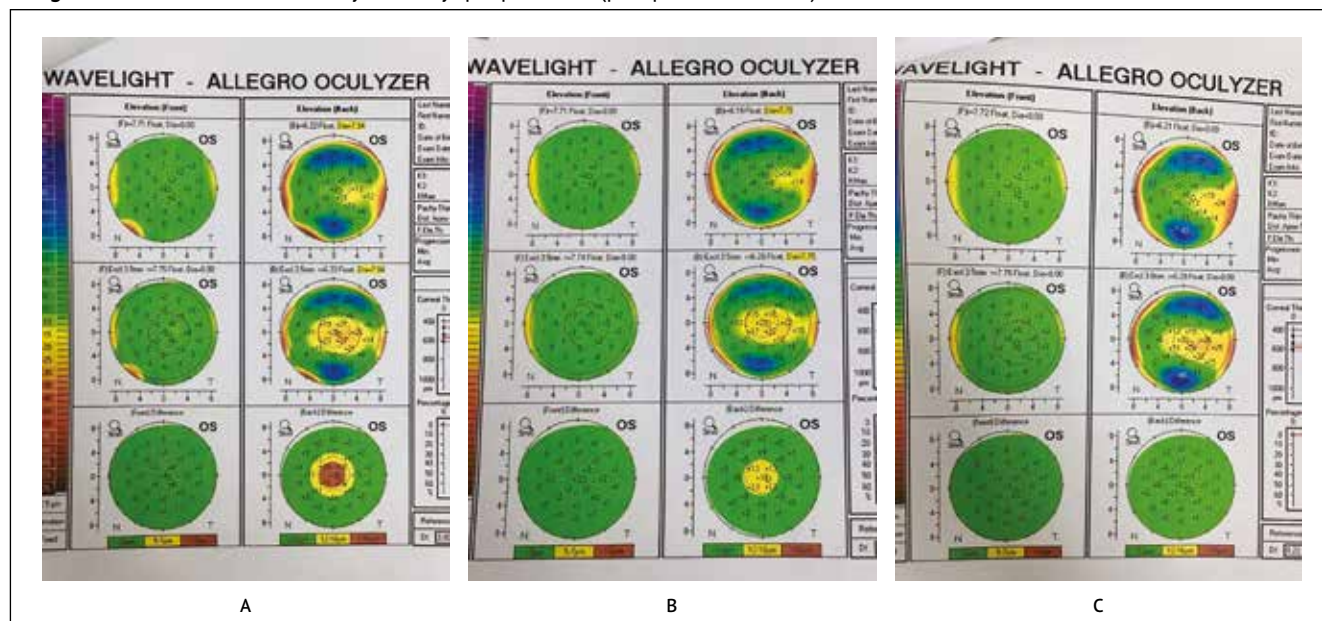
● **Рисунок 2.** Анализ Белина – Амброзио у пациента (2) с миопией (дооперационные результаты)

● **Figure 2.** Belin – Ambrosio analysis in myopic patient (2) (preoperative results)



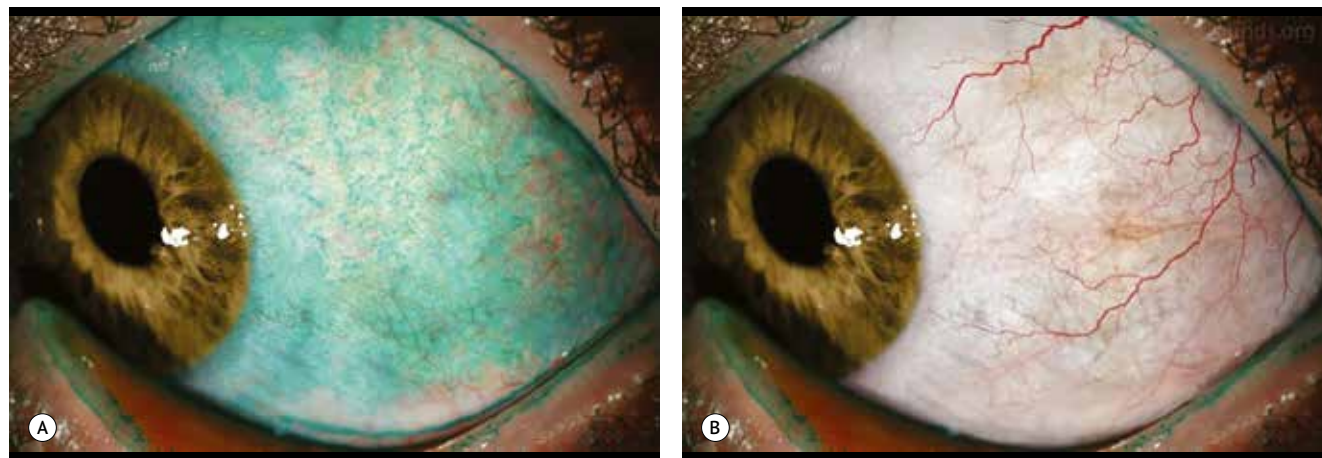
А – до и В – после инстилляцией препарата искусственной слезы

- **Рисунок 3.** Анализ Белина – Амброзио у пациента (3) с миопией (предоперационные результаты)
- **Figure 3.** Belin – Ambrosio analysis in myopic patient 3 (preoperative results)



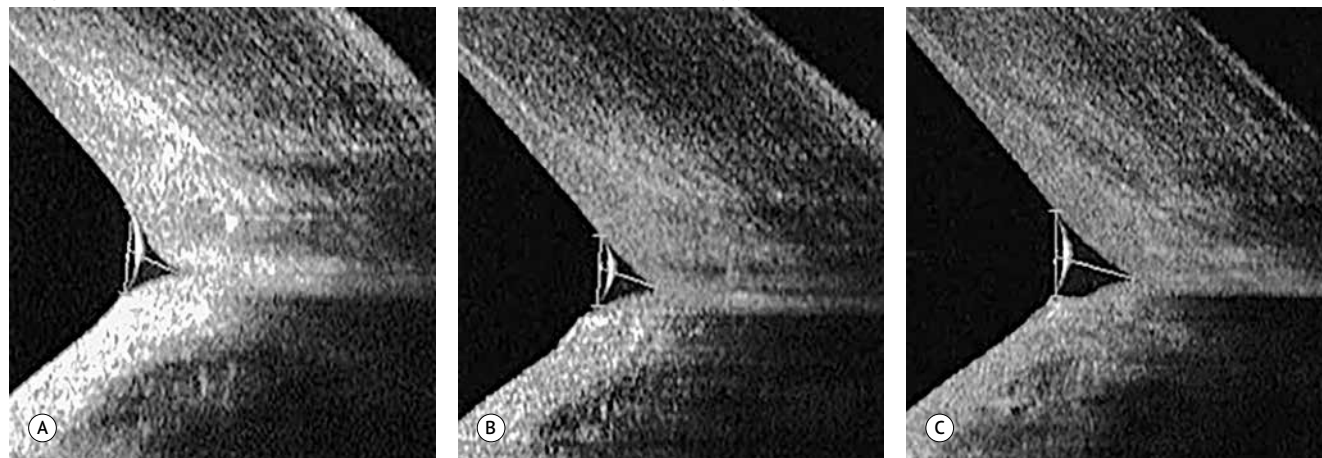
А – исходный уровень, В – после просьбы моргнуть, С – после инстиллиции препарата искусственной слезы

- **Рисунок 4.** Осмотр поверхности глаза при окрашивании лиссаминовым зеленым
- **Figure 4.** Ocular surface examination with Lissamin Green staining



А – первичный осмотр, В – через 1 мес. после FemtoLasik на фоне слезозаместительной терапии

- **Рисунок 5.** Динамика показателей ОКТ-менискометрии у пациентки (4)
- **Figure 5.** Dynamics of OCT-meniscometry measurements in patient (4)



А – до, В – через 1 мес., С – через 3 мес. после операции на фоне терапии препаратом искусственной слезы. Глубина слезного мениска – 202 мкм, высота – 280 мкм; через 1 мес. – 219 и 301 мкм; через 3 мес. – 226 и 316 мкм соответственно

Данная точка зрения предполагает наличие единой перво-причины развития ССГ и психических расстройств [39]. Сухость глаз вызывает постоянное чувство дискомфорта или дистресса, что приводит к ухудшению настроения вследствие постоянного стойкого беспокойства о состоянии глаз, которое может длиться на протяжении многих лет и спровоцировать психическое расстройство [17]. С другой стороны, депрессивные расстройства могут усилить чувствительность

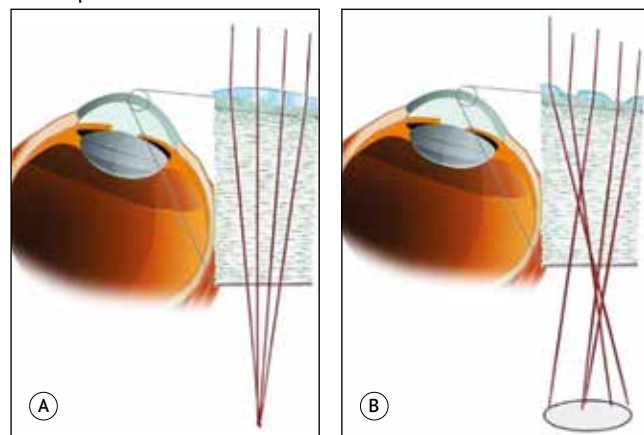
● **Таблица 6.** Динамика результатов теста Норна, показателей ОКТ-менискометрии у пациентки (4) на фоне слезозаместительной терапии

● **Table 6.** Dynamics of Norn test results, OCT-meniscometry measurements in patient (4) after artificial tear drop treatment

Период	Проба Норна, с		ОКТ-менискометрия, мкм			
			Высота		Глубина	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
До операции	5	5	280	300	202	212
1 мес.	8	9	301	319	219	314
3 мес.	10	11	316	324	226	333

● **Рисунок 6.** Схематическое изображение хода лучей в случае стабильной (А) и нестабильной (В) слезной пленки. Рассеяние света вместо точки на сетчатке

● **Figure 6.** Schematic illustration of the ray's course in a case of (A) stable and (B) unstable tear film. Scattering light instead of the point on the retina



к проявлениям ССГ, и при наличии депрессивного и тревожного расстройства симптомы ССГ оказывают более выраженное влияние на качество жизни. Кроме того, субъективные симптомы ССГ у пациентов с депрессией и тревожным расстройством часто сохраняются даже в случае нормализации клинко-функциональных показателей. Следует иметь в виду, что даже при легкой степени тяжести синдрома сухого глаза нарушение стабильности слезной пленки может приводить к выраженному рассеянию получаемого на сетчатке глаза изображения (рис. 6). Наличие таких симптомов сухости глаз, как нечеткость зрения, было ассоциировано с симптомами депрессии. И обусловленные нестабильностью слезной пленки оптические aberrации могут predisполагать к тревоге и депрессивной тенденции. Существует также предположение, что депрессия может привести к менее частым мигательным движениям [40].

ВЫВОДЫ

Тревожные, склонные к сомнениям больные нуждаются в особом внимании врачей и медицинского персонала. В связи с высоким риском развития психопатологических расстройств в предоперационном периоде рекомендуется подробно разъяснять больным ход операции, ее безопасность, эффективность терапии. Проведенное исследование показало важность выявления синдрома сухого глаза и назначения слезозаместительной терапии как для достижения высокого послеоперационного результата, так и для значительного снижения субъективного дискомфорта пациента, повышения качества его жизни. Препарат на основе гиалуроновой кислоты сверхвысокой вязкости и большой молекулярной массы показал свою высокую эффективность в нормализации клинко-функциональных параметров или показателей синдрома сухого глаза, а также субъективной оценки (OSDI) у пациентов без тревожной и депрессивной симптоматики. В будущем необходима разработка соответствующих стратегий лечения пациентов с ССГ, страдающих психическими расстройствами.

Поступила / Received 24.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 11.07.2023
Принята в печать / Accepted 14.07.2023

Список литературы / References

- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Syndrome of dry eye and diseases of the eye surface: clinic, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p. (In Russ.)
- Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., Jalbert I., Lekhanont K., Malet F. et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15:334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>.
- Gayton J.L. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:405–412. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S5555>.
- I. Y. Hasan Z.A. Dry eye syndrome risk factors: a systemic review. *Saudi J Ophthalmol.* 2022;35(2):131139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35391807/>.
- 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 Surf.* 2017;15:276–285. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>.
- Tsubota K., Yokoi N., Shimazaki J., Watanabe H., Dogru M., Yamada M. et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf.* 2017;15:65–76. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.09.003>.
- Chia E.M., Mitchell P., Rochtchina E., Lee A.J., Maroun R., Wang J.J. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2003;31(3):229–232. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2003.00634.x>.
- Alamri A., Bakri S., Alqahtani R., Al Hadi L., Asiri A.H., Alshehri N. et al. Prevalence of Depression Among People With Dry Eye Disease: Empirical Analysis From the Southern Region of Saudi Arabia. *Cureus.* 2023;15(5):e39253. <https://doi.org/10.7759/cureus.39253>.
- Jie Y., Xu L., Wu Y.Y., Jonas J.B. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye.* 2009;23(3):688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6703101>.
- Liyue H., Chiang P.P., Sung S.C., Tong L. Dry eye-related visual blurring and irritative symptoms and their association with depression and anxiety in eye clinic patients. *Curr Eye Res.* 2016;41(5):590–599. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1056804>.
- Hallak J.A., Tibrewal S., Jain S. Depressive symptoms in patients with dry eye disease: a case-control study using the beck depression inventory. *Cornea.* 2015;34(12):1545–1550. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000641>.
- Na K., Han K., Park Y. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea.* 2015;34(7):733–738. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000464>.

13. Yilmaz U., Gokler M.E., Unsal A. Dry eye disease and depression-anxiety-stress: a hospital-based case control study in Turkey. *Pak J Med Sci.* 2015;31(3):626–631. <http://doi.org/10.12669/pjms.313.7091>.
14. Kitazawa M., Sakamoto C., Yoshimura M., Kawashima M., Inoue S., Mimura M. et al. The relationship of dry eye disease with depression and anxiety: a naturalistic observational study. *Trans Vis Sci Tech.* 2018;7(6):35. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.6.35>.
15. Szakáts I., Sebestyén M., Németh J., Birkás E., Purebl G. The Role of Health Anxiety and Depressive Symptoms in Dry Eye Disease. *Curr Eye Res.* 2016;41(8):1044–1049. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1088955>.
16. Li M., Gong L., Sun X., Chapin W.J. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res.* 2011;36(1):1–7. <https://doi.org/10.3109/02713683.2010.519850>.
17. van der Vaart R., Weaver M.A., Lefebvre C., Davis R.M. The association between dry eye disease and depression and anxiety in a large population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(3):470–474. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.11.028>.
18. Galor A., Feuer W., Lee D.J., Florez H., Faler A.L., Zann K.L., Perez V.L. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the National United States veterans affairs administrative database. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(2):340–346. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.02.009>.
19. Heesterbeek T.J., van der Aa H.P.A., van Rens G.H.M.B., Twisk J.W.R., van Nispen R.M.A. The incidence and predictors of depressive and anxiety symptoms in older adults with vision impairment: a longitudinal prospective cohort study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2017;37(4):385–398. <https://doi.org/10.1111/opo.12388>.
20. Trattler W.B., Majumdar P.A., Donnenfeld E.D., McDonald M.B., Stoncipher K.G., Goldberg D.F. The Prospective Health Assessment of Cataract Patients' Ocular Surface (PHACO) study: the effect of dry eye. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1423–1430. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S120159>.
21. Gupta P.K., Drinkwater O.J., VanDusen K.W., Brissette A.R., Starr C.E. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(9):1090–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.06.026>.
22. Epitropoulos A.T., Matossian C., Berdy G.J., Malhotra R.P., Potvin Richard O.D. Effect of tear osmolality on repeatability of keratometry for cataract surgery planning. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(8):1672–1677. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.01.016>.
23. Szakáts I., Sebestyén M., Tóth É., Purebl G. Dry eye symptoms, patient-reported visual functioning, and health anxiety influencing patient satisfaction after cataract surgery. *Curr Eye Res.* 2017;42(6):832–836. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1262429>.
24. Iglesias E., Sajani R., Levitt R.C., Sarantopoulos C.D., Galor A. Epidemiology of persistent dry eye-like symptoms after cataract surgery. *Cornea.* 2018;37(7):893–898. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001491>.
25. Yahalomi T., Achiron A., Arnon R., Stanesco N., Pikkel J. Dry Eye Disease following LASIK, PRK, and LAZEK: An Observational Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2023;12(11):3761. <https://doi.org/10.3390/jcm12113761>.
26. Kim J.S., Lee H., Choi S., Kim E.K., Seo K.Y., Kim T.I. Assessment of the tear film lipid layer thickness after cataract surgery. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(2):231–236. <https://doi.org/10.1080/08820538.2016.1208764>.
27. Sutu C., Fukuoka H., Afshari N.A. Mechanisms and management of dry eye in cataract surgery patients. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(1):24–30. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000227>.
28. Sullivan B.D., Whitmer D., Nichols K.K., Tomlinson A., Foulks G.N., Geerling G. et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6125–6130. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5390>.
29. Oh T., Jung Y., Chang D., Kim J., Kim H. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(2):113–118. <https://doi.org/10.1007/s10384-012-0117-8>.
30. Denoyer A., Landman E., Trinh L., Faure J.F., Auclin F., Baudouin C. Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology.* 2015;122(4):669–676. <https://doi.org/10.1016/j.jophtha.2014.10.004>.
31. Han K.E., Yoon S.C., Ahn J.M., Nam S.M., Stulting R.D., Kim E.K., Seo K.Y. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(6):1144–1150. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.02.036>.
32. Guarise C., Acquasaliente L., Pasut G., Pavan M., Soato M., Garofolin G. et al. The role of high molecular weight hyaluronic acid in mucoadhesion on an ocular surface model. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023;143:105908. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105908>.
33. Iaconisi G.N., Lunetti P., Gallo N., Cappello A.R., Fiermonte G., Dolce V., Capobianco L. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications-A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10296. <https://doi.org/10.3390/ijms241210296>.
34. Salzillo R., Schiraldi C., Corsuto L., D'Agostino A., Filosa R., De Rosa M., La Gatta A. Optimization of hyaluronan-based eye drop formulations. *Carbohydr Polym.* 2016;153:275–283. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.106>.
35. Гурмизов Е.П., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Результаты докоррекции методами LASIK и ФРК на артифактных глазах в зависимости от типа имплантированной ИОЛ. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2019;19(2):67–72. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-2-67-72>.
36. Гурмизов Е.П., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Тсыганков А.Ю. The outcomes of residual ametropia correction by LASIK and PRK on pseudophakic eyes depending on IOL model. *RMJ. Clinical Ophthalmology.* 2019;19(2):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-2-67-72>.
37. Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Аверич В.В., Фетцер Е.И. Вторичный синдром «сухого глаза» после кераторефракционных вмешательств и подходы к лечению и профилактике. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):294–298. <https://doi.org/10.17116/oftalma.2018134051294>.
38. Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Аверич В.В., Фетцер Е.И. Secondary dry eye syndrome after keratorefractive surgeries and approaches to its treatment and prevention. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(5):294–298. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma.2018134051294>.
39. Васильева А.В., Зинченко Ю.П., Исаева Е.Р., Караваева Т.А., Конорева А.Е., Мизинова Е.Б. и др. Генерализованное тревожное расстройство: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2?ysclid=lk8ybk2c3v39284862.
40. Васильева А.В., Зинченко Ю.П., Исаева Е.Р., Караваева Т.А., Конорева А.Е., Мизинова Е.Б. et al. Generalized anxiety disorder: Clinical guidelines. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2?ysclid=lk8ybk2c3v39284862.
41. Ахаккин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И., Костюкова Е.Г., Мазо Г.Э., Мосолов С.Н. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2.
42. Ахаккин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И., Костюкова Е.Г., Мазо Г.Э., Мосолов С.Н. Depressive episode, Recurrent depressive disorder: Clinical guidelines. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/301_2.
43. Imada T., Nakamura S., Hisamura R., Izuta Y., Jin K., Ito M. et al. Serotonin hormonally regulates lacrimal gland secretory function via the serotonin type 3a receptor. *Sci Rep.* 2017;7(1):6965. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06022-4>.
44. Ebert D., Albert R., Hammon G., Strasser B., May A., Merz A. Eye-blink rates and depression. Is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system? *Neuropsychopharmacology.* 1996;15(4):332–339. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00237-8](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00237-8).

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:

Корнеева Алина Владимировна, к.м.н., врач-офтальмолог, филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1; a.korneeva@skolkovomed.com

Страхова Софья Сергеевна, врач-офтальмолог, ООО «Глазная хирургия Расческов»; 420000, Россия, Казань, ул. Патриса Лумумбы, д. 28а; strahova@bk.ru

Лоскутов Игорь Анатольевич, д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, главный внештатный специалист-офтальмолог Министерства здравоохранения Московской области; Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; loskoutigor@mail.ru

Information about the authors:

Alina V. Korneeva, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, Branch Office of "Hadassah Medical Ltd"; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Territory of the Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia; a-bel@mail.ru

Sofia S. Strakhova, Ophthalmologist, LLC "Eye Surgery Rascheskov"; 28a, Patris Lumumba St., Kazan, 420081, Russia; strahova@bk.ru

Igor A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Chief Freelance Specialist Ophthalmologist of the Ministry of Health of the Moscow Region; Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; loskoutigor@mail.ru

Гипотензивная терапия после имплантации клапанной дренажной системы: анализ эффективности ингибиторов карбоангидразы и аналогов простагландинов

А.Ю. Расческов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6147-5593>, raskovclinic@mail.ru

И.А. Лоскутов², <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>, loskoutigor@mail.ru

А.В. Корнеева³, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, a.korneeva@skolkovomed.com

А.Ф. Яфясова¹, <https://orcid.org/0009-0002-8308-2963>, albinayafyasova@yandex.ru

С.С. Страхова¹, <https://orcid.org/0009-0005-7972-2640>, strahova@bk.ru

¹ ООО «Глазная хирургия Расческов»; 420081, Россия, Казань, ул. Патриса Лумумбы, д. 28а

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

³ Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1

Резюме

Введение. Используемая в настоящее время клапанная дренажная система (КДС) Ahmed находит все более широкое применение в офтальмологической практике. Несмотря на то что КДС обеспечивает более долговременный контроль внутриглазного давления (ВГД), на сроке от 1 до 3 мес. может отмечаться его умеренное повышение выше 21 мм рт. ст., свидетельствующее о завершении процесса образования резервуара, ограниченного фиброзной капсулой (т. н. гипертензивная фаза), не имеющее характера стойкой гипертензии.

Цель. Провести анализ эффективности ингибитора карбоангидразы Дорзоламид-Оптик и аналога простагландинов Латанопрост-Оптик в качестве препаратов выбора при необходимости назначения гипотензивной терапии после имплантации КДС в клинических условиях на разных сроках послеоперационного наблюдения.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 пациентов с глаукомой, перенесших имплантацию КДС в клинике «Глазная хирургия Расческов» с периодом послеоперационного наблюдения не менее одного года, которым в послеоперационном периоде была показана гипотензивная терапия. В целях повышения эффективности хирургического вмешательства и сохранения зрительных функций снижающие ВГД препараты назначались данным пациентам или когда ВГД превышало целевое давление, или когда наблюдалась тенденция к постоянному повышению между контрольными визитами. Из исследования были исключены 180 прооперированных за указанный период пациентов, у которых ВГД за период наблюдения сохранялось в пределах целевого уровня.

Результаты и обсуждение. Общая частота возникновения гипертензивной фазы (ГФ) составила 44,4%. Во всех случаях при соблюдении техники операции и заблаговременном назначении препарата монотерапии Дорзоламид-Оптик оказалось достаточно для достижения стабилизации зрительных функций на сроке до 3 мес. после операции. На сроке более 3 мес. наблюдения 15 пациентам (18,8%) потребовалось дополнительное назначение Латанопрост-Оптик для достижения целевого уровня ВГД. По истечении 2 мес. после операции 17 пациентам (21,3%) гипотензивная терапия была отменена под контролем уровня ВГД.

Выводы. Медикаментозная коррекция ГФ имеет решающее значение с точки зрения предотвращения дальнейшего повреждения зрительного нерва и сохранения зрительных функций, а снижение частоты и выраженности ГФ ассоциируется с более высокими показателями успеха операции и более благоприятной долгосрочной перспективой в отношении контроля ВГД.

Ключевые слова: внутриглазное давление, контроль внутриглазного давления, глаукома, гипертензивная фаза, послеоперационный период

Для цитирования: Расческов А.Ю., Лоскутов И.А., Корнеева А.В., Яфясова А.Ф., Страхова С.С. Гипотензивная терапия после имплантации клапанной дренажной системы: анализ эффективности ингибиторов карбоангидразы и аналогов простагландинов. *Медицинский совет.* 2023;17(13):229–237. <https://doi.org/10.21518/ms2023-255>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antihypertensive therapy following glaucoma valve implantation: analysis of the effectiveness of carbonic anhydrase inhibitors and prostaglandin analogues

Alexander Yu. Rascheskov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6147-5593>, raskovclinic@mail.ru

Igor A. Loskutov², <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>, loskoutigor@mail.ru

Alina V. Korneeva^{3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8114>, a-bel@mail.ru

Albina F. Yafyasova¹, <https://orcid.org/0009-0002-8308-2963>, albinayafyasova@yandex.ru

Sofia S. Strakhova¹, <https://orcid.org/0009-0005-7972-2640>, strakhova@bk.ru

¹ LLC "Eye Surgery Rascheskov"; 28a, Patris Lumumba St., Kazan, 420081, Russia

² Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

³ Branch Office of "Hadassah Medical Ltd"; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Territory of the Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia

Abstract

Introduction. The Ahmed glaucoma valve (GV) type drainage implantation is characterized by high efficiency and low complication rate, and is finding an increasing application in clinical practice. Although GV provides better intraocular pressure (IOP) control and higher surgical success rates compared to trabeculectomy, the so-called hypertensive phase (HP), typically defined as an IOP elevation more than 21 mmHg, can occur at the period from one to three months postoperatively, related to the fibrous capsule reservoir formation, which does not have the character of persistent hypertension.

Aim. To analyze the effectiveness of the Dorzolamide-Optic carbonic anhydrase inhibitor and the Latanoprost-Optic prostaglandin analogue as the drugs of choice in clinical conditions at different periods during postoperative follow-up when antihypertensive therapy after GV implantation is needed.

Materials and methods. The study included 80 glaucoma patients who underwent GV implantation in the clinic "Eye Surgery Rascheskov" with a postoperative follow-up period of at least one year. In order to increase the effectiveness of surgical intervention and preserve visual functions, hypotensive therapy was prescribed in studied patients either when IOP exceeded the target pressure, or when there was a tendency to a constant increase between control visits. 180 operated patients with IOP level within the target level during the follow-up period were excluded from the study.

Results. The overall incidence rate of the hypertensive phase (GF) was 44.4%. In all studied patients to compliance with the operation technique and early therapy appointment, Dorzolamide-Optic monotherapy was sufficient to achieve stabilization of visual functions for up to 3 months after surgery. During a follow-up period more than 3 month, 15 patients (18.8%) required additional appointment of Latanoprost-Optic to achieve the target IOP level. After 2 months following the implantation, the antihypertensive therapy was discontinued under the IOP control in 17 patients (21.3%).

Conclusions. Medical management of HP is crucial for preventing further optic nerve damage and preserving visual functions, as reduction of the incidence and severity of HP are known to be associated with higher operative success rates and a better long-term IOP control.

Keywords: intraocular pressure, intraocular pressure monitoring, glaucoma, hypertensive phase, postoperative period

For citation: Rascheskov A.Yu., Loskutov I.A., Korneeva A.V., Yafyasova A.F., Strakhova S.S. Antihypertensive therapy following glaucoma valve implantation: analysis of the effectiveness of carbonic anhydrase inhibitors and prostaglandin analogues. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):229–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-255>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Разработанная к настоящему времени клапанная дренажная система (КДС) Ahmed, имплантация которой характеризуется высокой эффективностью и низкой частотой осложнений, находит все более широкое применение в офтальмологической практике [1–9]. Традиционно вопрос об имплантации КДС при глаукоме рассматривался, когда предыдущая трабекулэктомия оказалась безуспешной, а также при обширном рубцевании конъюнктивы в результате предшествующего вмешательства, или при низкой ожидаемой эффективности трабекулэктомии вследствие рефрактерной глаукомы [4–8]. Однако, основываясь на результаты проведенных за последние годы исследований, имплантация КДС рассматривается не только как резервное вмешательство при неудачной трабекулэктомии. Недавно было продемонстрировано, что ее имплантация эффективна и безопасна и в качестве первичного хирургического вмешательства [9–12].

Несмотря на то что КДС обеспечивает лучший контроль внутриглазного давления (ВГД) и более высокие показатели успешности хирургического вмешательства

по сравнению с трабекулэктомией, на сроке от 1 до 3 мес. может отмечаться умеренное повышение ВГД > 21 мм рт. ст., свидетельствующее о завершении процесса образования резервуара, ограниченного фиброзной капсулой (так называемая гипертензивная фаза), не имеющее характера стойкой гипертензии [13]. Согласно исследованию K. Nouri-Mahdavi et al., гипертензивная фаза (ГФ) возникала после имплантации КДС у 56–82% пациентов, у 72% пациентов ГФ приобретала стойкий характер [13]. Следовательно, медикаментозная коррекция ГФ имеет решающее значение с точки зрения предотвращения дальнейшего повреждения зрительного нерва и сохранения зрительных функций. При этом рядом авторов подчеркивается, что факторами риска возникновения ГФ являются более высокое предоперационное ВГД и более молодой возраст, а также наличие неоваскулярной глаукомы, для которой характерна большая выраженность фиброваскулярных процессов [13, 14]. Снижение частоты и выраженности ГФ ассоциируется с более высокими показателями успеха операции и более благоприятной долгосрочной перспективой в отношении контроля ВГД. В связи с этим в последние годы был проведен ряд

клинических исследований, посвященных профилактическому назначению гипотензивных препаратов до начала ГФ, и результаты показали, что раннее лечение этими препаратами способно снизить частоту возникновения ГФ, повысить эффективность гипотензивной терапии и последующую вероятность успеха имплантации КДС [15, 16]. Согласно результатам данных исследований, представляется целесообразным заблаговременное назначение препаратов данной группы до начала ГФ с целью сохранения зрительных функций. Таким образом, при планировании хирургического вмешательства пациент должен быть предупрежден о вероятной необходимости инстилляций антиглаукомных капель после проведенной операции.

Следует отметить, что по данным литературы представляется сложным провести анализ частоты возникновения необходимости назначения гипотензивной терапии после имплантации КДС на сроке более 3 мес. Это связано с тем, что в большинстве рандомизированных исследований критериями полного успеха вмешательства рассматривается ВГД < 21 мм рт. ст. и > 6 мм рт. ст. при использовании меньше 2 препаратов, снижающих ВГД, и общий успех оценивается аналогичным, но с любым количеством снижающих ВГД препаратов [13, 15]. Таким образом, представляется сложным проанализировать статистику относительно того, скольким прооперированным пациентам гипотензивная терапия не потребовалась. Кроме того, в литературе имеется недостаточно данных относительно принципов выбора гипотензивной терапии на разных сроках послеоперационного наблюдения после имплантации КДС.

В экспериментальном исследовании K. Jung et al. в 2019 г. на животных было обнаружено, что послеоперационное ВГД и образование инкапсулированного пузыря, проанализированное с помощью иммуногистохимического окрашивания альфа-актина гладких мышц или гистохимического окрашивания коллагена, были значительно ниже в группе пациентов, применяющих водные супрессанты, чем в группе, применяющих аналоги простагландинов (ПГ), или контрольной группе [17]. Кроме того, определяемый в теноновой оболочке интерлейкин-2 – один из воспалительных цитокинов, был выше в группе аналогов ПГ, чем в группе водных супрессантов или в контрольной группе. В ходе проведенного позднее, в 2022 г., J. Lee et al. исследования было выявлено, что снижающие продукцию внутриглазной жидкости (ВГЖ) препараты продемонстрировали лучший контроль ВГД во время ГФ и более высокий показатель успешности хирургического вмешательства после имплантации КДС, чем аналоги ПГ [18]. Однако авторами не анализировалась эффективность аналогов ПГ на более поздних сроках после имплантации КДС по завершении репаративных процессов.

На настоящий момент аналоги ПГ являются препаратами первой линии при лечении глаукомы и, согласно мнению большинства экспертных рекомендаций и руководств, играют первостепенную роль среди местных гипотензивных препаратов в лечении глаукомы [19]. Их меха-

низм снижения ВГД заключается в том, что они вызывают расслабление цилиарной мышцы и модифицируют ее внеклеточный матрикс [20]. Однако, учитывая участие аналогов ПГ в развитии воспалительного процесса [21], даже с учетом очень низкой тропности латанопроста к простагоидным рецепторам, отвечающим за воспалительные реакции [22, 23], в нашем исследовании для коррекции ГФ применялись препараты, направленные на снижение продукции ВГЖ. Таким образом, с учетом имеющихся данных, представляется целесообразным применение ингибиторов карбоангидразы в послеоперационном периоде до 3 мес., в то время как по истечении этого срока возможен пересмотр терапии с заменой или дополнением лечения аналогами ПГ.

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования явилось проведение анализа эффективности ингибитора карбоангидразы Дорзоламид-Оптик и аналога простагландинов Латанопрост-Оптик в качестве препаратов выбора при необходимости назначения гипотензивной терапии после имплантации КДС в клинических условиях на разных сроках послеоперационного наблюдения.

Дорзоламид-Оптик был выбран нами в качестве препарата первой линии в медикаментозной коррекции ГФ ввиду сильного гипотензивного эффекта за счет выраженного селективного ингибирования карбоангидразы II человека с минимальными проявлениями системных побочных эффектов. Латанопрост 0,005% был выбран в качестве аналога простагландинов на более поздних сроках наблюдения ввиду наличия многочисленных исследований, подтверждающих высокую гипотензивную эффективность, хорошую переносимость, высокий профиль безопасности и отсутствие системных побочных эффектов и нежелательных явлений со стороны глаз [24]. По данным литературы, латанопрост характеризуется лучшей местной переносимостью в группе синтетических аналогов простагландинов F 2α [25]. Отечественный препарат Латанопрост-Оптик не содержит консервант бензалкония хлорид, характеризуется новым составом вспомогательных веществ, снижающих токсическое воздействие на глазную поверхность, повышая переносимость лечения [26, 27]. Также следует отметить, что отечественные препараты финансово более доступны и способствуют процессу реализации программы правительства по развитию роли импортозамещения в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 глаз 80 пациентов с глаукомой, перенесших имплантацию КДС в клинике «Глазная хирургия Расческов» с периодом послеоперационного наблюдения не менее одного года.

Все операции были выполнены одним хирургом с использованием КДС с размещением трубки в передней камере по усовершенствованной и запатентованной хирургом методике [28]. Операция имплантации клапана Ahmed производилась под местной анестезией, для чего после трехкратной инстилляции 1 к. раствора проксиме-

такаина в субтенозное пространство и под конъюнктиву в области имплантации производилось введение анестезирующего препарата. В выбранном квадранте (нижне-височном) ножницами от лимба производилось отсечение конъюнктивы между апоневрозами прямых мышц (нижней и наружной) непосредственно вдоль лимба в меридиональном направлении и векоподъемником осуществлялось открытие склеральной поверхности за местами прикрепления прямых мышц. Формирование кармана для имплантации производилось путем тщательной отсепаровки конъюнктивы и теноновой капсулы с последующим отделением поверхности склеры от теноновой оболочки и обнажением заэкваториального пространства между склерой и теноновой оболочкой. Далее каутером производилась коагуляция крупных сосудов от лимба до зоны прикрепления прямых мышц. Следующим этапом лезвием осуществлялось отделение наружного слоя склеры Г-образно, для чего производилось 2 надреза склеры: первый надрез длиной 4 мм располагался параллельно лимбу в 6 мм от него, а второй надрез длиной 8 мм формировался перпендикулярно лимбу к месту прикрепления прямой мышцы глаза. Оба надреза производились до глубоких слоев склеры (рис. 1). Осуществлялась отсепаровка поверхностного лоскута склеры к лимбу до склерального кольца (линии Швальбе) с образованием склерального кармана основанием к лимбу. За склеральным лоскутом в 10 мм от лимба производилось наложение П-образного фиксационного шва 6/0 нитью пролен для подшивания клапана. Далее производилась подготовка клапана Ahmed модели FP7 (New World Medical, Inc., США) к имплантации. Для исключения контакта тела клапана с тканями глаза производилось оборачивание клапана аллоплантом – специальным материалом, который представляет собой ацеллюлярный тканевой матрикс. Оборачивание клапана является важным элементом, позволяющим ограничить соприкосновение и прямой контакт силикона с тканями глаза и уменьшает вероятность образования плотной фиброзной капсулы вокруг пластины клапана, образуется лишь тонкая ограничительная мембрана между тканями организма и силиконовой пластиной клапана. Тем самым создаются условия для более легкой резорбции жидкости и уменьшения размеров формирующегося вокруг клапана пузыря. Оборачивание пластины клапана аллоплантом позволяет достичь более стабильного гипотензивного эффекта и уменьшения вероятности ограничения подвижности глазного яблока, снижает необходимость в повторных вмешательствах. Далее производилась активация (промывание) клапана введением через дистальный конец трубки дренажа (например, при помощи канюли шприца) физиологического раствора до вытекания жидкости из клапанной системы. В подготовленное пространство (карман) между склерой и теноновой оболочкой осуществлялось введение тела клапана с одновременным контролем плотности прилегания пластины клапана к склере (рис. 2).

После чего через фиксационные отверстия в пластине клапана производилось проведение нити заранее нало-

● **Рисунок 1.** Формирование Г-образного склерального лоскута как подготовительный этап для имплантации клапанной дренажной системы Ahmed

● **Figure 1.** L-shaped scleral flap formation before Ahmed glaucoma valve implantation



● **Рисунок 2.** Имплантация клапанной дренажной системы Ahmed – один из этапов операции, в ходе которого обернутый аллоплантом клапан вводится в подготовленный карман для последующей фиксации склеральными швами

● **Figure 2.** One of the operation steps of Ahmed glaucoma valve implantation. Covered with alloplant valve inserted into the prepared pocket for subsequent scleral sutures fixation



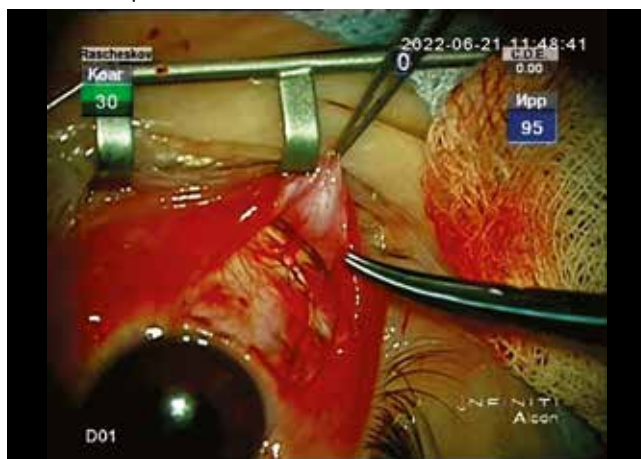
женного П-образного фиксационного шва и осуществлялась плотная фиксация клапана в 10 мм от лимба. Далее устанавливался капилляр (трубочка) клапана в переднюю камеру глаза с предварительным укорочением его на правильную длину. Отступя от лимба 1 мм в сторону роговицы, микроножницами по Ваннасу косо под углом 25 градусов производилось отрезание дистальной части капилляра так, чтобы можно было осуществить его введение на 1–2 мм в переднюю камеру. Выполнялся парацентез передней камеры срезом иглы книзу, через который в область планируемого прокола вводился когезивный вязкоэластик с целью механического расширения пространства. Вязкоэластик, постепенно эвакуируясь из передней камеры по вновь образованным путям оттока в течение нескольких часов после операции, оказывает тампонирующее действие на область фистулы и препятствует форсиро-

ванной фильтрации влаги из передней камеры. Применение вискоэластика, как показывает опыт, способствует более плавному снижению ВГД и позволяет снизить частоту цилиохориоидальной отслойки в послеоперационном периоде. Иглой 23 Ga в 1 мм перед линией Швальбе однонаправленным движением в косом направлении осуществлялся прокол в переднюю камеру срезом иглы книзу. Далее шовным пинцетом производился захват капилляра в 2 мм от дистального конца, поднимался склеральный лоскут пинцетом и под визуальным контролем осуществлялось введение капилляра острием через выполненный прокол в склере в переднюю камеру глаза, после чего производилось укрывание капилляра дренажного клапана склеральным лоскутом. Для этого производилось размещение капилляра в ложе, осуществлялось герметичное ушивание радиально 2–3 узловыми швами 8–10/0 с погружением узлов. На меридиональный разрез накладывался крестообразный шов на склере с захватом трубки, для ограничения ее бокового смещения (рис. 3). Следом конъюнктивой расправлялась и разрез конъюнктивы фиксировался узловыми швами 10/0. Субконъюнктивально вводился раствор гентамицина 0,3 и дексаметазона 0,3. В субтенонное пространство зоны имплантации клапана вводился раствор триамцинолона 1,0. Триамцинолона ацетат применялся после операции, т. к. при сравнительном анализе эффективности имплантации КДС в послеоперационном периоде по результатам исследований отмечалось достоверно более низкое среднее ВГД через 1 мес. после операции при его применении [29, 30].

Послеоперационные контрольные визиты были запланированы на 1, 2 и 7-й дни и в 1, 2, 3, 6 и 12-й мес. после операции (и каждые последующие 6 мес.). ГФ традиционно определяется как повышение ВГД выше 21 мм рт. ст. в течение первых 3 мес. после операции. Однако в ходе проведенного нами исследования в целях повышения эффективности хирургического вмешательства и сохранения зрительных функций снижающие ВГД препараты назначались,

● **Рисунок 3.** Герметичное ушивание Г-образного склерального лоскута крестообразным и тремя узловыми швами после имплантации клапанной дренажной системы Ahmed

● **Figure 3.** Hermetic suturing of the L-shaped scleral flap with cruciform and three interrupted sutures after Ahmed glaucoma valve implantation



или когда ВГД превышало целевое давление, или когда наблюдалась тенденция к постоянному повышению ВГД между контрольными визитами. Как правило, данное явление отмечалось к концу первого месяца наблюдения. Для медикаментозной коррекции в этих случаях назначали снижающий продукцию внутриглазной жидкости препарат Дорзоламид-Оптик по 1 к. 3 раза в сутки.

Пациенты, с периодом наблюдения менее одного года и которым не требовалась гипотензивная терапия ввиду отсутствия ГФ, были исключены из исследования. Следует отметить, что за период наблюдения были прооперированы 260 пациентов, у 180 из которых ГФ не наблюдалась. Таким образом, частота ее возникновения составила 44,4%. Полученный относительно низкий по сравнению с литературными данными показатель может быть обусловлен применением в ходе оперативного лечения превентивных мер, направленных на снижение выраженности воспалительной реакции в послеоперационном периоде. В частности, применение триамцинолона и аллопланта в ходе операции направлено на снижение выраженности фиброваскулярной реакции. Послеоперационные осложнения чаще возникали в течение первого месяца, среди них наиболее часто встречались гипотония и цилиохориоидальная отслойка. У пяти из исследуемых пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалась цилиохориоидальная отслойка, трем из которых потребовалось выполнение задней склерэктомии с дренированием супрахориоидального пространства. При отсутствии должного контроля ВГД на фоне применения одного препарата допускалось назначение дополнительной терапии.

В ходе проведенного исследования были собраны клинические данные каждого пациента, включая возраст, пол, наличие сахарного диабета или гипертонической болезни, а также результаты полного офтальмологического обследования, включающего биомикроскопию за щелевой лампой, гониоскопию, измерение центральной толщины роговицы, осмотр глазного дна на фоне мидриаза, среднее отклонение и стандартное отклонение паттерна светочувствительности по результатам стандартной автоматизированной периметрии. Также были проанализированы данные относительно типа глаукомы, анамнеза предшествующей интраокулярной хирургии, дооперационное и послеоперационное количество препаратов.

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistical версии 27.0. Все данные представлены в виде средних стандартных отклонений и значений частоты (т. е. в процентах). Для сравнения различий между группами использовали критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Значение $p = 0,05$ или менее считалось в данном исследовании статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 80 пациентов со средним возрастом $52,5 \pm 16,2$ года и продолжительностью периода наблюдения не менее одного года, гипотензивная терапия которым назначалась заблаговременно

до начала гипертензивной фазы. В *табл.* приведены демографические характеристики исследуемой группы в сравнении с группой без ГФ.

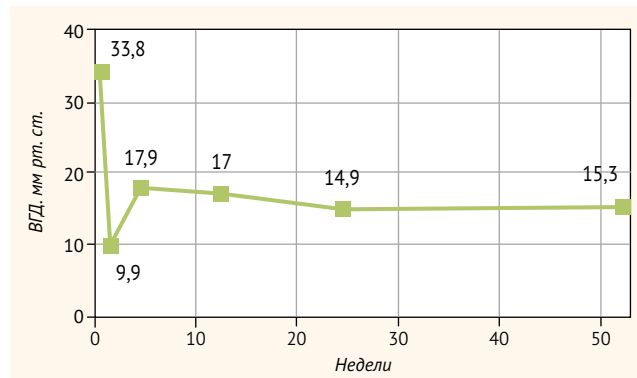
Таким образом, исходя из данных таблицы, более высокие значения исходного уровня ВГД, более молодой возраст, более длинная осевая длина глаза и наличие сахарного диабета ассоциировались с большей вероятностью развития ГФ в послеоперационном периоде. Преобладающим типом глаукомы в группе с ГФ была неоваскулярная глаукома (*табл.*).

Среднее послеоперационное ВГД в 1-й день, 1-ю нед. и 1, 3, 6 и 12-й мес. составило $7,2 \pm 5,2$, $9,9 \pm 4,9$, $17,9 \pm 4,9$, $17,0 \pm 4,7$, $14,9 \pm 4,3$ и $15,3 \pm 3,9$ мм рт. ст. соответственно (*рис. 4*). Среднее количество препаратов в послеоперационном периоде в 0, 1 и 7-й дни и 1, 3, 6 и 12-й мес. составило 0,05, 0,2, 1,0, 1,2, 1,5 и 1,5 препарата соответственно (*рис. 5*).

В течение года послеоперационного наблюдения повторной антиглаукомной операции исследуемым

● **Рисунок 4.** Среднее внутриглазное давление для группы с гипертензивной фазой на фоне гипотензивной терапии в 0, 1 и 7-й дни и 1, 3, 6 и 12-й мес. после имплантации клапанной дренажной системы Ahmed

● **Figure 4.** Mean IOP for group with HP at days 0, 1, and 7 and months 1, 3, 6, and 12 following Ahmed glaucoma valve implantation



● **Таблица.** Основные демографические характеристики пациентов, перенесших имплантацию клапанной дренажной системы Ahmed

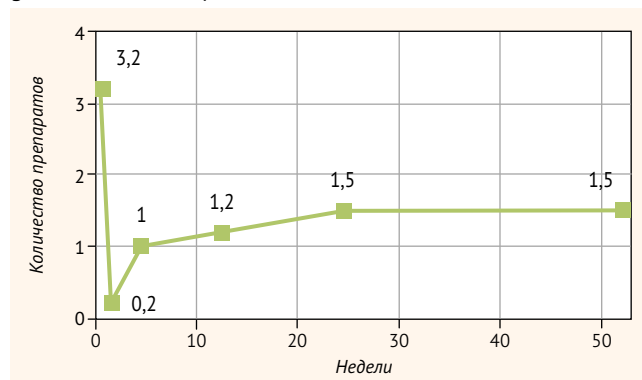
● **Table.** Baseline demographic characteristics of patients undergoing Ahmed glaucoma valve implantation

Характеристики		Группа пациентов с ГФ, n = 80	Группа пациентов без ГФ, n = 180	p-Value*
Возраст (годы)		52,5 ± 16,2	59,8 ± 15,9	0,06
Пол (м/ж)		26 (32%) / 54 (68%)	72 (40%) / 108 (60%)	0,32
Латеральность (правый/левый глаз)		36/44	95/85	0,26
Наличие сахарного диабета (да/нет)		52/28	72/108	0,04
Наличие гипертонической болезни (да/нет)		56/24	78/102	0,05
Среднее значение ВГД до операции		33,8 ± 9,5	27,3 ± 8,1	0,01
Осевая длина (мм)		23,7 ± 4,7	25,2 ± 3,5	0,01
Центральная толщина роговицы (мкм)		540,1 ± 49,6	550,1 ± 44,3	0,58
Наличие хрусталика	Афакия	5 (4%)	36 (20%)	0,51
	Артифакия	75 (96%)	144 (80%)	
Тип глаукомы	ПОУГ	17 (21,2%)	53 (29,4%)	0,09
	ПЗУГ	4 (5%)	5 (2,8%)	
	Увеальная глаукома	9 (11,25)	36 (20%)	
	Вторичная ОУГ	5 (6,25%)	27 (15%)	
	Вторичная ЗУГ	10 (12,5%)	34 (18,9%)	
	НВГ	35 (43,8%)	25 (13,9%)	
Анамнез предшествующей хирургии	ФЭК	75 (96%)	144 (80%)	0,31
	НГСЭ	48 (60%)	102 (56,7%)	
	СТЭ	2 (2,5%)	1 (0,5%)	
	Трабекулэктомия <i>ab interno</i>	59 (73,4%)	98 (54,4%)	
	Витреоретинальная операция	23 (28,8%)	3 (3,8%)	
Периметрия (предопер.)	MD (dB)	-19,7 ± 10,9	-17,9 ± 11,2	0,53
	PSD (dB)	6,7 ± 3,7	4,8 ± 4,0	0,06
Продолжительность наблюдения (мес.)		28,4 ± 7,9	30,3 ± 8,7	0,59

Примечание. ПОУГ – первичная открытоугольная глаукома, ПЗУГ – первичная закрытоугольная глаукома, НВГ – неоваскулярная глаукома, ФЭК – факоэмульсификация катаракты, НГСЭ – непроникающая склерэктомия, СТЭ – синустрабекулэктомия, MD – среднее отклонение, PSD – стандартное отклонение. *Средние значения представлены стандартными отклонениями на основании критерия Стьюдента или критерия хи-квадрат (критерий Стьюдента для непрерывных распределений и критерий хи-квадрат для категориальных переменных между двумя группами).

● **Рисунок 5.** Среднее количество препаратов для глаз пациентов с гипертензивной фазой в 0, 1 и 7-й дни и 1, 3, 6 и 12-й мес. после имплантации клапанной дренажной системы Ahmed

● **Figure 5.** Mean number of medications for group with HP at days 0, 1, and 7 and months 1, 3, 6, and 12 following Ahmed glaucoma valve implantation



пациентам не потребовалось. У всех исследуемых пациентов компенсация уровня ВГД в течение 3 мес. после операции отмечалась на фоне монотерапии Дорзоламид-Оптик. На сроке более 3 мес. наблюдения 15 пациентам (18,8%) потребовалось дополнительное назначение Латанопрост-Оптик для достижения целевого уровня ВГД. По истечении 2 мес. после операции было принято решение об отмене гипотензивного препарата под контролем уровня ВГД 17 пациентам (21,3%). Как правило, для достижения гипотензивного эффекта на сроке наблюдения до года было достаточно применения не более двух препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы обнаружили, что заблаговременное (до достижения уровня ВГД 21 мм рт. ст.) назначение Дорзоламид-Оптик на этапе, когда ВГД превышало целевое давление или когда наблюдалась тенденция к постоянному повышению ВГД между контрольными визитами, позволяет снизить степень выраженности ГФ и ее продолжительность, а также ассоциировано с более благоприятными долгосрочными результатами операции. Это согласуется с результатами ранее проведенных исследований [15, 16]. Поэтапно оптимизированная хирургическая техника позволяет не только значительно снизить частоту послеоперационных осложнений (таких как гифема, прорезывание трубки, пролежни конъюнктивы, корнеальная декомпенсация, цилиохориоидальная отслойка, диплопия), но и позволяет уменьшить вероятность возникновения и выраженность ГФ благодаря дополнительным мерам, направленным на снижение интенсивности воспалительной реакции в послеоперационном периоде (оборачивание клапана аллоплантом, введение триамцинолона в субтеноново пространство). При этом в большинстве случаев монотерапии дорзоламидом было достаточно для достижения целевого уровня ВГД в течение первого года после операции. В сравнении с данными литературных источников, процент раннего применения гипотензивных средств был ниже.

Однако учитывая тот факт, что в долгосрочной перспективе имеется тенденция к повышению уровня ВГД прооперированных пациентов, по завершении репаративных процессов возможен переход на терапию латанопростом, в частности на препарат Латанопрост-Оптик, ввиду более удобного режима закапывания и более выраженного гипотензивного эффекта по сравнению с ингибитором карбоангидразы. При недостаточности монотерапии применяются 2 препарата, но необходимости в назначении более 2 препаратов в течение периода наблюдения нами зафиксировано не было.

Таким образом, ингибитор карбоангидразы Дорзоламид-Оптик можно использовать в качестве препарата первой линии на этапе принятия решения о медикаментозной коррекции гипертензивной фазы и на более поздних сроках послеоперационного наблюдения как рациональный начальный вариант для минимизации вредного воздействия ГФ и как средство, способствующее благоприятному хирургическому исходу после имплантации КДС. Что касается аналогов ПГ, то препараты данной группы целесообразно назначать спустя 2–3 мес. после операции по завершении репаративных процессов.

Частота возникновения гипертензивной фазы в нашем исследовании составила 44,4%, что несколько ниже, чем по данным литературы (56–82%). Это может быть обусловлено применением в ходе оперативного лечения превентивных мер, направленных на снижение выраженности воспалительной реакции в послеоперационном периоде. В частности, применение триамцинолона и аллопланта в ходе операции направлено на снижение выраженности фиброваскулярной реакции.

Проведенное нами исследование характеризуется рядом ограничений. Прежде всего в нем отсутствовала контрольная группа, что обусловлено стремлением авторов к принятию всех возможных мер для повышения эффективности оперативного вмешательства и максимального сохранения зрительных функций прооперированных пациентов, в связи с чем описанная методика лечения была предпринята по отношению ко всем включенным в анализ случаям. Необходимо проведение последующих исследований для разработки дальнейших превентивных мер в целях повышения эффективности имплантации клапанного дренажа и снижения риска возможных осложнений с достижением более пролонгированного гипотензивного эффекта, направленного на сохранение зрительных функций. Также необходим более детальный анализ частоты назначения и количества гипотензивных препаратов в группе пациентов без признаков возникновения гипертензивной фазы при долгосрочном периоде наблюдения. Кроме того, имеется недостаточно данных относительно статистической оценки морфологического строения формирующихся пузырей и чем же на самом деле обусловлено повышение уровня ВГД при ГФ ввиду того, что даже при наличии современных методов визуализации нет стандартизированных подходов к получению и анализу получаемых в ходе морфометрической оценки результатов. Также необходимо разработать клинические

рекомендации относительно сроков назначения и алгоритма выбора гипотензивных препаратов после имплантации КДС с учетом предрасполагающих к возникновению ГФ факторов риска.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования с участием 80 перенесших имплантацию КДС Ahmed пациентов, которым потребовалось назначение гипотензивной терапии, была выявлена высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Дорзоламид-Оптик в медикаментозной коррекции гипертензивной фазы.

Во всех случаях при соблюдении техники операции и заблаговременном назначении препарата монотерапии данным препаратом оказалось достаточно для достижения стабилизации зрительных функций на сроке до 3 мес. после операции. На более поздних сроках возможен пересмотр терапии с возможной отменой препарата или, наоборот, дополнительным назначением аналога ПГ, в частности, отечественного препарата Латанопрост-Оптик под контролем уровня ВГД и состояния зрительных функций.



Поступила / Received 01.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2023

Принята в печать / Accepted 15.07.2023

Список литературы / References

- Ramji S., Nagi G., Ansari A.S., Kailani O. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in the management of neovascular glaucoma: absence of consensus and variability in practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(2):477–501. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05785-5>.
- Lin P., Zhao Q., He J., Fan W., He W., Lai M. Comparisons of the short-term effectiveness and safety of surgical treatment for neovascular glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *BMI Open.* 2022;12(5):e051794. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051794>.
- Ayyala R.S., Zurakowski D., Smith J.A., Monshizadeh R., Netland P.A., Richards D.W., Layden W.E. A clinical study of the Ahmed glaucoma valve implant in advanced glaucoma. *Ophthalmology.* 1998;105(10):1968–1976. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)91049-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)91049-1).
- Rosentreter A., Mellein A.C., Konen W.W., Dietlein T.S. Capsule excision and Ologen implantation for revision after glaucoma drainage device surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(9):1319–1324. <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1385-y>.
- Lai J.S., Poon A.S., Chua J.K., Tham C.C., Leung A.T., Lam D.S. Efficacy and safety of the Ahmed glaucoma valve implant in Chinese eyes with complicated glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(7):718–721. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.7.718>.
- Coleman A.L., Smyth R.J., Wilson M.R., Tam M. Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant in pediatric patients. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(2):186–191. <https://doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150188007>.
- Yang H.K., Park K.H. Clinical outcomes after Ahmed valve implantation in refractory paediatric glaucoma. *Eye (Lond).* 2009;23(6):1427–1435. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.261>.
- Goulet R.J. 3rd, Phan A.D., Cantor L.B., WuDunn D. Efficacy of the Ahmed S2 glaucoma valve compared with the Baerveldt 250-mm2 glaucoma implant. *Ophthalmol.* 2008;115(7):1141–1147. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.034>.
- Gedde S.J., Schiffman J.C., Feuer W.J., Herndon L.W., Brandt J.D., Budenz D.L. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(5):789–803. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.10.026>.
- Molteno A.C., Bevin T.H., Herbison P., Husni M.A. Long-term results of primary trabeculectomies and Molteno implants for primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(11):1444–1450. <https://doi.org/10.1001/archophth.2011.221>.
- HaiBo T., Xin K., ShiHeng L., Lin L. Comparison of Ahmed glaucoma valve implantation and trabeculectomy for glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118142>.
- Gedde S.J., Feuer W.J., Shi W., Lim K.S., Barton K., Goyal S. et al. Treatment outcomes in the primary tube versus trabeculectomy study after 1 year of follow-up. *Ophthalmology.* 2018;125(5):650–663. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.003>.
- Nouri-Mahdavi K., Caprioli J. Evaluation of the hypertensive phase after insertion of the Ahmed Glaucoma Valve. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1001–1008. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00630-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00630-5).
- Özalp O., İlğü S., Atalay E., Şimşek T., Yıldırım N. Risk factors for hypertensive phase after Ahmed glaucoma valve implantation. *Int Ophthalmol.* 2022;42(1):147–156. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02009-3>.
- Law S.K., Kornmann H.L., Giaconi J.A., Kwong A., Tran E., Caprioli J. Early Aqueous Suppressant Therapy on Hypertensive Phase Following Glaucoma Drainage Device Procedure: A Randomized Prospective Trial. *J Glaucoma.* 2016;25(3):248–257. <https://doi.org/10.1097/JIG.0000000000000131>.
- Pakravan M., Rad S.S., Yazdani S., Ghahari E., Yaseri M. Effect of early treatment with aqueous suppressants on Ahmed glaucoma valve implantation outcomes. *Ophthalmology.* 2014;121(9):1693–1698. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.03.014>.
- Jung K.I., Woo J.E., Park C.K. Effects of aqueous suppressants and prostaglandin analogues on early wound healing after glaucoma implant surgery. *Sci Rep.* 2019;9(1):5251. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41790-1>.
- Lee J., Park C.K., Jung K.I. Initial Glaucoma Medication in the Hypertensive Phase Following Ahmed Valve Implantation: A Comparison of Results Achieved Using Aqueous Suppressants and Prostaglandin Analogs. *J Clin Med.* 2020;9(2):416. <https://doi.org/10.3390/jcm9020416>.
- Егоров Е.А., Куроедов А.В. (ред.) *Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство.* М: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1032 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970476611.html>. Егоров Е.А., Куроедов А.В. (eds). *Primary open-angle glaucoma. National leadership.* Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 1032 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970476611.html>.
- Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(1):107–120. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.08.010>.
- Basu S. Bioactive eicosanoids: Role of prostaglandin F(2alpha) and F(2)-isoprostanes in inflammation and oxidative stress related pathology. *Mol Cells.* 2010;30(5):383–391. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0157-1>.
- Stjernschantz J., Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 1996;7(2):11–17. <https://doi.org/10.1097/00055735-199604000-00003>.
- Walters T.R., DuBiner H.B., Carpenter S.P., Khan B., VanDenburgh A.M. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(1):26–35. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.12.017>.
- Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее, будущее. *Офтальмологические ведомости.* 2017;10(1):40–52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=yngagt>. Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Prostaglandin analogues: past, present and future. *Ophthalmology Journal.* 2017;10(1):40–52. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=yngagt>.
- Курешева Н.И. Долгосрочное применение латанопроста в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):125–132. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136021125>. Kuryseva N.I. Long-term use of atanoprost in the treatment of glaucoma. *Vestnik Oftalmologii.* 2020;136(2):125–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136021125>.
- Labbe A., Pauly A., Liang H., Brignole-Baudouin F., Martin C., Warnet J.M., Baudouin C. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006;22(4):267–278. <https://doi.org/10.1089/jop.2006.22.267>.
- Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию. *Клиническая офтальмология.* 2014;15(2):97–108. Режим доступа: https://www.rmj.ru/preparatah_ofthalmologiya/Konservanty_v_ofthalmologicheskikh_preparatah_ot_benzalkoniya_hlorida_k_polikvaterniyu. Petrov S.Yu., Safonov D.M. Ophthalmic preservatives: from benzalkonium chloride to polyquaternium. *Clinical Ophthalmology.* 2014;15(2):97–108.

- (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Konservanty_v_oftalmologicheskikh_preparatah_ot_benzalkoniya_hlorida_k_polikvaterniyu.
28. Расческов А.Ю. *Способ имплантации дренажного клапана для нормализации внутриглазного давления*. Патент RU 2434613 C1, 17.05.2010. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2434613C1_20111127. Raschekov A.Yu. *Method of implantation of drainage valve for normalization of intraocular pressure*. Patent RU 2434613 C1, 17.05.2010. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2434613C1_20111127.
 29. Teixeira S.H., Doi L.M., Freitas Silva A.L., Silva K.D., Paes Â.T., Higa F.S. et al. Silicone Ahmed glaucoma valve with and without intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular glaucoma: randomized clinical trial. *J Glaucoma*. 2012;21(5):342–348. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31820d7e4e>.
 30. Yazdini S., Doozandeh A., Pakravan M., Ownagh V., Yaseri M. Adjunctive triamcinolone acetonide for Ahmed Glaucoma Valve implantation: a randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(4):411–416. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000892>.

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:

Расческов Александр Юрьевич, к.м.н., главный врач, ООО «Глазная хирургия Расческов»; 420081, Россия, Казань, ул. Патриса Лумумбы, д. 28а; raskovclinic@mail.ru

Лоскутов Игорь Анатольевич, д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; loskoutigor@mail.ru

Корнеева Алина Владимировна, к.м.н., врач-офтальмолог, филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1; a.korneeva@skolkovomed.com

Яфясова Альбина Фархатовна, врач-офтальмолог, ООО «Глазная хирургия Расческов»; 420081, Россия, Казань, ул. Патриса Лумумбы, д. 28а; albinayafyasova@yandex.ru

Страхова Софья Сергеевна, врач-офтальмолог, ООО «Глазная хирургия Расческов»; 420081, Россия, Казань, ул. Патриса Лумумбы, д. 28а; strahova@bk.ru

Information about the authors:

Alexander Yu. Raschekov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, LLC “Eye Surgery Raschekov”; 28a, Patris Lumumba St., Kazan, 420081, Russia; raskovclinic@mail.ru

Igor A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; loskoutigor@mail.ru

Alina V. Korneeva, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, Branch Office of “Hadassah Medical Ltd”; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Territory of the Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia; a.korneeva@skolkovomed.com

Albina F. Yafyasova, Ophthalmologist, LLC “Eye Surgery Raschekov”; 28a, Patris Lumumba St., Kazan, 420081, Russia; albinayafyasova@yandex.ru

Sofia S. Strakhova, Ophthalmologist, LLC “Eye Surgery Raschekov”; 28a, Patris Lumumba St., Kazan, 420081, Russia; strahova@bk.ru

Влияние минеральной воды на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза

Ю.Ф. Лобанов, А.Ю. Жариков, Я.Ф. Зверев, Л.А. Строзенко, А.С. Кальницкий, Н.М. Михеева✉, micheeva.1974@mail.ru

Алтайский государственный медицинский университет, 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Резюме

Введение. Число пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) ежегодно увеличивается среди как взрослого населения, так и детей, в связи с чем необходима разработка комплексного подхода к профилактике и лечению данной патологии. Чаще всего при МКБ определяется оксалатно-кальцевая кристаллурия, для снижения уровня которой рекомендованы низкоминерализованные минеральные воды с минимальным содержанием натрия.

Цель. Изучить влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на течение экспериментального кальций-оксалатного нефролитиаза.

Материалы и методы. В процессе исследования на лабораторных крысах в течение 3 нед. осуществлялось моделирование оксалатного нефролитиаза путем предоставления в качестве питья 1%-го раствора этиленгликоля, при этом у крыс подопытной группы в качестве растворителя использовалась минеральная вода «Серебряный ключ». Оценивались результаты биохимии мочи (кальций, креатинин, активность лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы) и морфологического исследования (определение количества и размера кальциевых депозитов в почках, оценка структурного и функционального состояния нефротелия).

Результаты. Кальций-оксалатные депозиты в контрольной группе крыс были выявлены в 25% случаев, при этом в канальцах почки отмечались сформированные камни крупного размера. В подопытной группе наличие депозитов камней выявили в 1 (11,1%) случае, при этом наблюдался явный сдвиг в сторону более мелких депозитов. Морфологические признаки, указывающие на развитие дистрофических изменений с явлениями нефросклероза, были значительно менее выражены в условиях потребления минеральной воды «Серебряный ключ».

Заключение. Таким образом, применение минеральной воды «Серебряный ключ» в условиях трехнедельного экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождалось характерными признаками облегчения протекания патологии и способствовало уменьшению доли крупных конкрементов в почках.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, оксалатно-кальцевый нефролитиаз, кальций-оксалатные депозиты, низкоминерализованные минеральные воды, минеральная вода «Серебряный ключ»

Благодарности. Грант на проведение научного исследования по изучению природных лечебных ресурсов региона и разработке методик их применения и сохранения, выявление перспективных территорий для развития санаторно-курортной отрасли в Алтайском крае (договор от 09.08.2022 г. №9-2022). Регистрационный номер гранта в ЕГИСУ НИОКТР 123062600006-2.

Для цитирования: Лобанов Ю.Ф., Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Строзенко Л.А., Кальницкий А.С., Михеева Н.М. Влияние минеральной воды на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза. *Медицинский совет.* 2023;17(13):238–244. <https://doi.org/10.21518/ms2023-236>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of mineral water on the course of experimental oxalate nephrolithiasis

Yuriy F. Lobanov, Alexander Yu. Zharikov, Yakov F. Zverev, Lyudmila A. Strozenko, Artem S. Kalnitsky,

Nataliya M. Micheeva✉, micheeva.1974@mail.ru

Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

Abstract

Introduction. The number of patients with urolithiasis (UCD) is increasing annually both among the adult population and among children, and therefore it is necessary to develop an integrated approach to the prevention and treatment of this pathology. Most often, with urolithiasis, oxalate-calcium crystalluria is determined, to reduce the level of which, low-mineralized mineral waters with a minimum sodium content are recommended.

Aim. To study the effect of mineral water “Serebryanyy klyuch” on the course of experimental calcium oxalate nephrolithiasis.

Materials and methods. During the study on laboratory rats, oxalate nephrolithiasis was simulated for 3 weeks by providing a 1% solution of ethylene glycol as a drink, while the rats of the experimental group used mineral water “Serebryanyy klyuch” as a solvent. The results of urine biochemistry (calcium, creatinine, activity of lactate dehydrogenase and γ -glutamyl transferase) and morphological studies (determination of the amount and size of calcium deposits in the kidneys, assessment of the structural and functional state of the nephrothelium) were evaluated.

Results. Calcium-oxalate deposits in the control group of rats were detected in 25% of cases, while large-sized stones were observed in the kidney tubules. In the experimental group, the presence of stone deposits was detected in 1 (11.1%) case, with a clear shift towards smaller deposits. Morphological signs indicating the development of dystrophic changes with the phenomena of nephrosclerosis were much less pronounced in the conditions of consumption of mineral water "Serebryanyy klyuch".

Conclusion. Thus, the use of mineral water "Serebryanyy klyuch" in the conditions of a three-week experimental oxalate nephrolithiasis was accompanied by characteristic signs of facilitating the course of the pathology and contributed to a decrease in the proportion of large calculi in the kidneys.

Keywords: urolithiasis, calcium oxalate nephrolithiasis, calcium oxalate deposits, low-mineralized mineral waters, mineral water "Serebryanyy klyuch"

Acknowledgments. Grant for scientific research on the study of the natural healing resources of the region and the development of methods for their use and conservation, the identification of promising areas for the development of the sanatorium and resort industry in the Altai Territory (agreement dated August 09, 2022 No. 9-2022). Registration number of the grant in Unified State Information System for Accounting Research, Development and Technological Works for Civil Use (EGISU NIOKTR) 123062600006-2.

For citation: Lobanov Yu.F., Zharikov A.Yu., Zverev Ya.F., Strozenko L.A., Kalnitsky A.S., Mischeeva N.M. The effect of mineral water on the course of experimental oxalate nephrolithiasis. *Meditinskii Sovet.* 2023;17(13):238–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-236>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одно из ведущих мест среди неинфекционных заболеваний занимают заболевания органов мочевой системы и прежде всего мочекаменная болезнь (МКБ). Число пациентов с МКБ ежегодно увеличивается. В 2005 г. в России было зарегистрировано 656 911 случаев МКБ, а в 2020 г. – 790 330 случаев данного заболевания среди взрослого населения, при этом Алтайский край стабильно остается лидером по распространенности МКБ на 100 тыс. населения с 2005 по 2020 г. [1]. В детской популяции также наблюдается рост числа пациентов с МКБ. Если в 2017 г. показатель заболеваемости МКБ на 100 тыс. детского населения Алтайского края в возрасте от 0 до 14 лет составлял 28,26, то в 2021 г. он составил 38,1, при этом данный показатель в России составляет 24,5 на 100 тыс. населения данной возрастной категории. Среди подростков 15–17 лет заболеваемость МКБ в нашем регионе составляет 164 на 100 тыс., что практически в 2 раза превышает показатель по России – 87 на 100 тыс. населения 15–17 лет.

Наиболее частым метаболическим нарушением, которое обнаруживается у детей с МКБ, является гиперкальциурия. Одним из эффективных способов снижения экскреции кальция с мочой является повышенное потребление жидкости, что предотвращает развитие нефролитиаза у взрослых пациентов с гиперкальциурией [2]. Это обусловлено уменьшением пересыщения мочи солями кальция, в результате чего ослабляется образование и агрегация кристаллов и уменьшается риск формирования конкрементов [3]. Проведенные ранее исследования показали, что наиболее эффективными для снижения уровня гиперкальциурии являются низкоминерализованные минеральные воды с минимальным содержанием натрия [4].

Минеральная вода «Серебряный ключ» относится к природным слабominерализованным слабощелочным гидрокарбонатным кальциево-магниевым водам с содержанием серебра и кремниевой кислоты. Проведенными исследованиями установлено, что прием минеральной

воды «Серебряный ключ» оказывает выраженное противовоспалительное, бактерицидное, диуретическое действие, способствует улучшению почечного метаболизма, нормализации электролитного баланса, снижению уровня энзимурии и улучшению функционального состояния почек у больных МКБ [5–7].

В связи с этим **цель** нашего исследования – изучить влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на течение экспериментального кальций-оксалатного нефролитиаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 28 аутбредных крысах-самцах сток Вистар возрастом 2–3 мес. и массой от 220 до 280 г. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №9 от 30 сентября 2022 г.). Исследования на крысах проводили согласно Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP), утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» и требованиям Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997 г. Животные были выращены в отделении генетики животных и человека Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск). Распределение по экспериментальным группам представлено в *табл. 1*.

В соответствии с дизайном эксперимента до начала моделирования нефролитиаза животные обеих групп помещались в индивидуальные клетки, приспособленные для сбора мочи, измерения исходного уровня биохимических маркеров нефролитиаза в моче. Затем согласно традиционной модели животным ежедневно на протяжении 3 нед. предоставлялся 1%-й раствор этиленгликоля в качестве питья в свободном доступе [8].

● **Таблица 1.** Распределение экспериментальных животных по группам

● **Table 1.** Distribution of experimental animals by groups

Группа животных	Режим моделирования оксалатного нефролитиаза и назначения объектов исследования	Количество животных
Группа интактных крыс	–	9
Контрольная	Ежедневное предоставление 1%-го раствора этиленгликоля в качестве питья в свободном доступе в течение 3 недель	9
Подопытная	Предоставление 1%-го раствора этиленгликоля в качестве питья в свободном доступе в течение 3 недель с использованием в качестве растворителя минеральной воды «Серебряный ключ»	11

В ходе эксперимента на 7, 12, 14, 19 и 21-й день производился сбор суточной мочи, в которой измеряли уровень экскреции кальция и креатинина, а также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) – ферментов, которые рассматриваются в качестве биохимических маркеров повреждения уротелия. Определение производилось на лабораторном биохимическом анализаторе CS-T240 с использованием специализированных тест-систем.

На протяжении всего эксперимента для кормления крыс использовался стандартный лабораторный рацион. По истечении 3 нед. опыта крысы каждой группы подвергались эвтаназии под эфирным наркозом, после чего у них хирургическим путем извлекались обе почки для морфологического исследования структурного и функционального состояния почечной ткани, измерения количества и размеров оксалатных депозитов.

Результаты измерений подвергались статистической обработке. Проводилось внутригрупповое сравнение зависимых выборок, на основании которого делался вывод о наличии/отсутствии статистически значимых изменений изучаемого показателя относительно его исходного уровня. Также проводилось межгрупповое сравнение независимых выборок, на основе которого делался вывод о наличии/отсутствии статистически значимых изменений изучаемого показателя в сравнении с контрольной группой в каждой серии экспериментов. По совокупности статистических данных делалось заключение о наличии/отсутствии антилитогенного эффекта у изучаемого объекта исследования.

Объектом исследования явилась минеральная вода «Серебряный ключ» Бехтемирского месторождения (Алтайский край, Бийский район). Она относится к слабоминерализованным гидрокарбонатным магниево-кальциевым водам с природным содержанием серебра, минерализация 0,4–0,65 г/дм³, pH слабощелочная – 7,8–8,2. Объект исследований использовался в качестве растворителя для приготовления 1%-го раствора этиленгликоля в качестве питья в свободном доступе в течение 3 нед.

Для проведения морфологических исследований почки фиксировались в 10%-м растворе формалина, обрабатывались по стандартной методике, изготавливали-

ся поперечный срез толщиной 6 мкм через почечный сосочек. Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, метенамин-серебром с докраской сафранином. При помощи компьютерной программы на снимках подсчитывалось количество кальций-оксалатных депозитов в поле зрения и определялся их размер. Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.1.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica for Windows 12.0. Рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25%; 75%) для биохимических показателей, среднее значение и ошибку среднего – для морфометрических показателей. Для выявления статистической значимости различий в связи с отсутствием нормальности распределения использовали непараметрические критерии, а именно: для зависимых показателей внутри групп использовали непараметрический критерий Уилкоксона, для оценки межгрупповых различий – непараметрический критерий Манна – Уитни [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные эксперименты показали, что уровень диуреза у крыс всех групп не имел статистически значимых внутри- и межгрупповых различий, однако на фоне применения воды «Серебряный ключ» наблюдалась явная тенденция к повышению данного показателя. При этом уровень почечной экскреции креатинина во всех группах оставался в целом стабильным, не претерпевая существенных изменений. Статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось (табл. 2).

На протяжении эксперимента были зафиксированы существенные колебания концентрации кальция в моче контрольных крыс по сравнению с интактными животными. В группе контрольных крыс начиная с 7-го дня наблюдения происходило значительное снижение концентрации кальция в моче (в 2,5–3 раза), что закономерно привело к существенному уменьшению выделения этого катиона с мочой, когда экскреция кальция к 21-му дню наблюдения уступала показателю интактных животных и в 3,5 раза была меньше такового у этих же крыс до начала моделирования заболевания. В группе крыс, потреблявших минеральную воду «Серебряный ключ», не было зарегистрировано столь значительных изменений экскреции кальция с мочой. Несмотря на то что концентрация кальция в моче этих крыс снижалась аналогично группе контрольных животных, явная тенденция к мочегонному действию у крыс, потреблявших минеральную воду, компенсировала эффект снижения суточной экскреции кальция, в результате чего его выделение с мочой хотя и несколько уступало уровню интактных, но превосходило показатель контрольных животных (табл. 3).

Параллельно было установлено, что активность ЛДГ, определяющейся в моче при цитолизе нефроцитов [10], в контрольной группе на 7-й день исследования была статистически выше, чем у здоровых животных, в 5 раз. На этом фоне аналогичное повышение активности данного фермента у крыс, получавших минеральную воду «Серебряный ключ», по сравнению с группой интактных крыс было

● **Таблица 2.** Влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на уровень диуреза и экскреции креатинина у крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе, Ме (25%; 75%)

● **Table 2.** The effect of mineral water "Serebryanyy klyuch" on the level of diuresis and creatinine excretion in rats with experimental oxalate nephrolithiasis, Me (25%; 75%)

Этап эксперимента	Диурез, мл/сут			Экскреция креатинина, ммоль/сут		
	Интактные	Контроль	Опыт	Интактные	Контроль	Опыт
Исходный уровень	5,3 (2,5; 8,8)	4,6 (3,7; 5,8)	5,0 (3,0; 9,5)	98,2 (76,7; 99,9)	83,6 (61,0; 86,0)	82,3 (79,6; 97,0)
7 дней	4,2 (1,3; 7,0)	6,0 (2,6; 10,4)	6,8 (2,8; 11,0)	95,6 (87,9; 116,0)	114,7 (50,8; 120,8)	113,6 (92,2; 126,1) $p_{н/у} = 0,005$
12 дней	3,3 (1,8; 5,0)	4,4 (1,2; 9,0)	6,9 (5,1; 15,5)	86,9 (75,5; 100,3)	87,5 (46,0; 92,7)	100,7 (92,2; 124,6)
14 дней	4,3 (2,2; 6,6)	5,9 (3,8; 10,7)	9,2 (5,7; 10,6)	95,3 (86,0; 124,0)	95,7 (56,6; 121,1)	107,0 (91,5; 128,6)
19 дней	3,4 (2,2; 8,2)	6,3 (2,9; 9,9)	12,3 (3,1; 19,0)	86,4 (69,5; 93,2)	91,1 (57,1; 104,9)	86,3 (72,5; 99,2)
21 день	4,4 (3,2; 10,4)	4,8 (2,6; 9,2)	11,2 (7,0; 15,2)	83,6 (82,0; 104,3)	73,7 (58,4; 106,6)	110,5 (78,6; 115,5)

Примечание. $p_{н/у}$ – уровень статистической значимости относительно исходного уровня.

● **Таблица 3.** Влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на динамику мочевого концентрации и уровня почечной экскреции кальция у крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе, Ме (25%; 75%)

● **Table 3.** The effect of mineral water "Serebryanyy klyuch" on the dynamics of urinary concentration and the level of renal excretion of calcium in rats with experimental oxalate nephrolithiasis, Me (25%; 75%)

Этап эксперимента	Концентрация кальция, ммоль/мл			Экскреция кальция, ммоль в сутки		
	Интактные	Контроль	Опыт	Интактные	Контроль	Опыт
Исходный уровень	2,7 (1,3; 3,1)	2,1 (2,0; 3,9)	2,3 (1,8; 3,6)	11,6 (8,2; 13,8)	11,8 (9,6; 18,9)	11,0 (8,4; 14,6)
7 дней	2,2 (1,6; 4,7)	1,0 (0,6; 2,4) $p_{н/у} = 0,028$	0,8 (0,6; 1,8) $p_{н/у} = 0,005$	8,3 (6,9; 9,2) $p_{н/у} = 0,021$	6,1 (5,7; 8,5)	5,2 (4,9; 7,0) $p_{н/у} = 0,005$
12 дней	3,7 (2,0; 4,2)	1,2 (0,8; 4,3)	1,0 (0,9; 1,3) $p_{н/у} = 0,013$	10,1 (7,6; 10,7)	5,6 (5,1; 7,1)	6,7 (4,9; 14,9) $p_{н/у} = 0,007$
14 дней	2,4 (1,8; 3,7)	1,0 (0,4; 2,3)	1,3 (0,9; 2,3) $p_{н/у} = 0,017$	9,5 (8,2; 10,4)	4,0 (3,3; 12,1)	8,6 (6,3; 14,7)
19 дней	2,4 (0,7; 3,2)	0,8 (0,7; 1,8) $p_{н/у} = 0,017$	0,6 (0,4; 1,1) $p_{н/у} = 0,013$	7,1 (6,2; 8,9) $p_{н/у} = 0,021$	5,3 (2,8; 8,1) $p_{н/у} = 0,012$	5,7 (2,9; 10,1) $p_{н/у} = 0,007$
21 день	2,1 (0,7; 2,5) $p_{н/у} = 0,015$	0,8 (0,5; 1,0) $p_{н/у} = 0,017$	0,6 (0,3; 0,6) $p_{н/у} = 0,008$ $p_{инт} = 0,034$	7,5 (6,9; 7,9)	3,2 (2,3; 4,3) $p_{н/у} = 0,012$ $p_{инт} = 0,002$	5,2 (2,9; 7,3) $p_{н/у} = 0,008$

Примечание. $p_{н/у}$ – уровень статистической значимости относительно исходного уровня; $p_{инт}$ – уровень статистической значимости в отношении группы интактных крыс.

зафиксировано лишь на 19-й день моделирования заболевания. Активность ГТТ в подопытной группе по окончании моделирования нефролитиаза и применения минеральной воды «Серебряный ключ» была выше аналогичного показателя интактных и контрольных крыс в 1,8 и 2 раза соответственно. Возможно, это было связано с повышением активности глутатиона, являющегося субстратом фермента [11], на фоне применения исследуемого вещества (табл. 4).

Результаты проведенного морфологического исследования показали, что кальций-оксалатные депозиты в контрольной группе были выявлены в 25% случаев, при этом в канальцах почки отмечаются сформированные камни крупного размера. Граница между корковым и мозговым веществом почечной паренхимы определяется неотчетливо. Канальцы были кистозно растянуты, эпителий канальцев уплощен, атрофичен и находился в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. Апикальный край клеток местами разрушен, щеточная кайма не видна. Вокруг канальцев определяется лимфоплазмозитарная инфильтрация, отмечаются явления нефросклероза. Сосуды находятся в состоянии выраженного полнокровия. При гистохимическом окрашивании по методу Косса в канальцах почек крыс выявляются распложенные группами кристаллы депозитов камней различной формы и размера (рис. 1А). Количество депозитов в просветах канальцев варьировало от 8 до 16 и в среднем составляло $11,6 \pm 0,8$ в поле зрения при увеличении $\times 400$, при модальном значении 9.

На этом фоне в подопытной группе наличие депозитов выявили лишь в 1 (11,1 %) случае. Выявлены крупные и мелкие сформированные камни. Депозиты обнаруживали в корковом и мозговом слое и области сосочка почки. При гистохимическом окрашивании на кальций по методу Косса в канальцах почек крыс обнаруживали распложенные по одиночке или группами кристаллы депозитов камней коричневатого-черного цвета различной формы и размера (рис. 1В). Количество депозитов в просветах канальцев варьировало от 8 до 14 при модальном значении 10, а в среднем по сравнению с контрольной

группой, отмечаются явления нефросклероза. Сосуды находятся в состоянии выраженного полнокровия. При гистохимическом окрашивании по методу Косса в канальцах почек крыс выявляются распложенные группами кристаллы депозитов камней различной формы и размера (рис. 1А). Количество депозитов в просветах канальцев варьировало от 8 до 16 и в среднем составляло $11,6 \pm 0,8$ в поле зрения при увеличении $\times 400$, при модальном значении 9.

● **Таблица 4.** Влияние минеральной воды «Серебряный ключ» на динамику активности лактатдегидрогеназы и γ -глутамил-трансферазы в моче крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе, Ме (25%; 75%)

● **Table 4.** The influence of the mineral water "Serebryanyy klyuch" on the dynamics of the activity of lactate dehydrogenase and γ -glutamyl transferase in the urine of rats with experimental oxalate nephrolithiasis, Me (25%; 75%)

Этап эксперимента	Лактатдегидрогеназа, Ед/мг креатинина в сутки			Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/мг креатинина в сутки		
	Интактные	Контроль	Опыт	Интактные	Контроль	Опыт
Исходный уровень	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,01; 0,05)	0,37 (0,25; 0,50)	0,37 (0,32; 0,49)	0,41 (0,26; 0,64)
7 дней	0,01 (0,004; 0,02)	0,05 (0,02; 0,05) $p_{\text{инт}} = 0,042$	0,03 (0,02; 0,03)	0,14 (0,12; 0,42) $p_{\text{и/у}} = 0,038$	0,34 (0,20; 0,41)	0,33 (0,21; 0,42) $p_{\text{и/у}} = 0,047$
12 дней	0,02 (0,01; 0,03)	0,03 (0,01; 0,04)	0,03 (0,02; 0,06)	0,29 (0,14; 0,40)	0,39 (0,09; 0,41)	0,39 (0,17; 0,60)
14 дней	0,01 (0,01; 0,03)	0,03 (0,02; 0,03)	0,03 (0,02; 0,04)	0,29 (0,23; 0,44)	0,30 (0,20; 0,59)	0,39 (0,27; 0,54)
19 дней	0,01 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,03)	0,05 (0,02; 0,08) $p_{\text{инт}} = 0,034$	0,26 (0,23; 0,43)	0,19 (0,16; 0,39) $p_{\text{и/у}} = 0,05$	0,43 (0,26; 0,98) $p_{\text{к}} = 0,024$
21 день	0,02 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,04)	0,30 (0,26; 0,38)	0,27 (0,22; 0,46)	0,55 (0,49; 1,39) $p_{\text{к}} = 0,024$ $p_{\text{инт}} = 0,013$

Примечание. $p_{\text{и/у}}$ – уровень статистической значимости относительно исходного уровня; $p_{\text{инт}}$ – уровень статистической значимости относительно группы интактных крыс; $p_{\text{к}}$ – уровень статистической значимости относительно контрольной группы.

группой число камней незначительно уменьшалось и составляло $10,5 \pm 0,6$ в поле зрения.

При проведении компьютерной морфометрии в контрольной группе площадь депозитов варьировала от 78,0 до 964,4 $\mu\text{м}^2$, в среднем площадь камней составила $309,0 \pm 18,5 \mu\text{м}^2$. При более детальном анализе распределения камней в зависимости от их площади выявлено, что число депозитов площадью до 100 $\mu\text{м}^2$ составило 1,5%, количество депозитов площадью от 100 до 300 $\mu\text{м}^2$ – 43,1% и содержание депозитов площадью более 300 $\mu\text{м}^2$ – 55,4%. Гистограмма распределения депозитов имела сдвиг вправо, и пик распределения находился в области площади камней более 300 $\mu\text{м}^2$ (рис. 2).

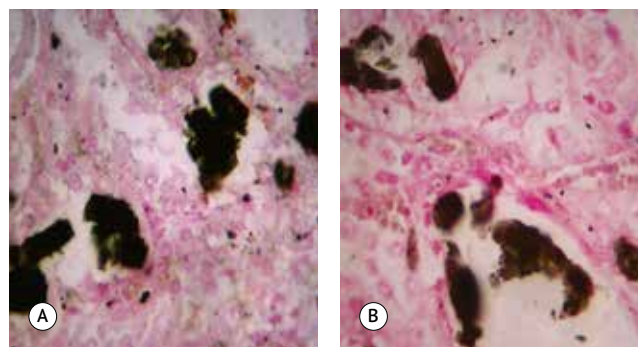
При этом в подопытной группе площадь депозитов колебалась от 66,4 до 772,3 $\mu\text{м}^2$, и в среднем площадь камней составила $279,0 \pm 15,2 \mu\text{м}^2$. При более детальном анализе распределения камней в зависимости от их площади выявлено, что число более мелких депозитов площадью до 100 $\mu\text{м}^2$ по сравнению с контролем возрастало в 1,5 раза и составило 2,3%, количество депозитов площадью от 100 до 300 $\mu\text{м}^2$ увеличивалось в 1,5 раза и составило 64,4%, в то время как содержание депозитов с площадью более 300 $\mu\text{м}^2$ уменьшалось в 1,7 раза и более и составило лишь 33,3%. Гистограмма распределения депозитов камней, по сравнению с контрольной группой исследования, имела пик в области площади камней от 100 до 300 $\mu\text{м}^2$ (рис. 2). На этом фоне почки интактных животных имеют нормальную гистологическую структуру. Явлений нефролитиаза выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование со всей очевидностью продемонстрировало облегчение течения экспериментального оксалатного нефролитиаза в условиях трехнедельного непрерывного потребления минеральной воды «Серебряный ключ». В пользу этого можно привести ряд

● **Рисунок 1.** Депозиты камней в канальцах почек экспериментальных крыс, окраска по методу Косса, докраска сафранином, увеличение $\times 400$

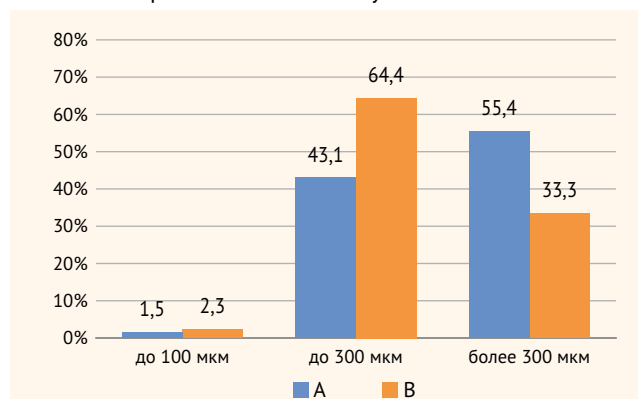
● **Figure 1.** Stone deposits in the renal tubules of experimental rats, stained according to Koss, stained with safranin, magnification $\times 400$



A – контрольная группа; B – подопытная группа.

● **Рисунок 2.** Гистограмма распределения депозитов камней по площади в почках экспериментальных крыс

● **Figure 2.** Histogram of the stone deposits distribution by area in the experimental rats' kidneys



A – контрольная группа, гистограмма имеет сдвиг вправо и пик в области площади камней более 300 $\mu\text{м}^2$; B – подопытная группа, гистограмма имеет пик в области площади камней до 300 $\mu\text{м}^2$; по оси абсцисс – площадь депозитов ($\mu\text{м}^2$); по оси ординат – частота встречаемости (%).

аргументов, вытекающих из результатов биохимического и морфологического исследования.

У контрольных животных, не получавших минеральную воду, было зафиксировано резкое снижение концентрации кальция в моче и его суточной экскреции. По-видимому, на фоне применения этиленгликоля возрастала реабсорбция кальция из почечных канальцев в интерстиций, что обусловило активное и быстрое формирование кальциевых камней. В условиях же потребления минеральной воды экскреция кальция снижалась не столь значительно, приближаясь к показателям интактных животных, несмотря на уменьшение его концентрации в моче. По всей вероятности, это объясняется явной тенденцией к развитию мочегонного действия минеральной воды. И хотя повышение суточного мочеотделения не достигло достоверных значений, зарегистрированная тенденция к диуретическому эффекту не позволила так существенно уменьшить экскрецию кальция, как это имело место у контрольных крыс. По-видимому, в условиях повышения скорости тока мочи по почечным канальцам кальций не успевал реабсорбироваться в интерстициальную ткань и откладываться в виде кальциевых депозитов. Не исключено, что увеличение периода наблюдения и количества животных привело бы к достоверно зарегистрированному мочегонному эффекту исследуемой минеральной воды.

Вероятно, предполагаемое уменьшение реабсорбции кальция обусловило меньшее повреждающее действие в отношении почечной ткани, что выразилось в менее выраженном росте активности ЛДГ в моче животных, потреблявших минеральную воду. Поскольку указанный эффект был более выражен в начале эксперимента, это наводит на мысль о возможном профилактическом действии изученной минеральной воды в отношении развития нефролитиаза.

Морфологическое исследование подтвердило благоприятный эффект минеральной воды «Серебряный ключ» в отношении течения экспериментального нефролитиаза. На это указывают следующие выявленные морфологические признаки. Во-первых, наличие кальциевых депозитов удалось выявить лишь у 1 из 11 крыс, потреблявших минеральную воду, в то время как в контрольной группе

камни обнаруживались у 2 из 9 животных. Во-вторых, если у контрольных крыс большую часть составили крупные депозиты, превышавшие по площади 300 мкм², то у крысы подопытной группы, в почке которой были обнаружены камни, наблюдался явный сдвиг в сторону более мелких депозитов, что указывает на замедление процесса камнеобразования. Наконец, в-третьих, морфологические признаки, указывающие на развитие дистрофических признаков с явлениями нефросклероза, обнаруженные в почках контрольной группы крыс, были значительно менее выражены в условиях потребления минеральной воды «Серебряный ключ».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что применение минеральной воды «Серебряный ключ» в условиях трехнедельного экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождалось характерными признаками облегчения протекания патологии.

Снижение экскреции кальция с мочой к окончанию периода наблюдения было не столь выражено, как у животных со сформировавшимся нефролитиазом и приближалось к показателям интактных крыс. На уменьшение повреждения почечной ткани указывает и менее значительный рост активности фермента ЛДГ в моче животных, потреблявших минеральную воду, особенно на начальном этапе эксперимента. Кроме того, повышение активности ЛДГ в моче пролеченных животных относительно интактных было зафиксировано на заключительной неделе эксперимента, в то время как в контрольной группе – уже во время первой недели исследования.

Согласно морфологическим исследованиям установлено, что применение минеральной воды «Серебряный ключ» на фоне экспериментального оксалатного нефролитиаза сопровождается уменьшением доли крупных конкрементов в почках.



Поступила / Received 29.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2023

Принята в печать / Accepted 20.06.2023

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 г. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(2):10–17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Gadzhiev N.K., Malkhasyan V.A. et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(2):10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
- Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология*. 2009;13(1):39–50. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-1-39-50>.
Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu. The current views on the role of physico-chemical factors in pathogenesis of calcium nephrolithiasis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2009;13(1):39–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-1-39-50>.
- Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Кудинов А.В., Мотина Н.В. Влияние питьевого режима на движущие силы кристаллизации при экспериментальном нефролитиазе. *Урология*. 2011;1(1):6–11.

Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1728-2985/article/view/278995>.

- Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Kudinov A.V., Motina N.V. Effects of water regimens on crystallization intensity in experimental nephrolithiasis. *Urologiya*. 2011;1(1):6–11. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1728-2985/article/view/278995>.
- Vezzoli G., Arcidiacono T., Puzovio M., Mora S. Studio comparativo dell'effetto a breve termine di due acque minerali sul metabolismo del calcio. *G Ital Nefrol*. 2010;27(4):391–395. Available at: <http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2010/4/391-395.pdf>.
- Неймарк А.И., Давыдов А.В., Левицкий Е.Ф., Лебедев Е.В. *Реабилитация урологических больных на курортах Алтайского края*. Новосибирск: Наука; 2008. 135 с.
Neimark A.I., Davydov A.V., Levitsky E.F., Lebedev E.V. *Rehabilitation of urological patients in the resorts of the Altai Territory*. Novosibirsk: Nauka; 2008. 135 p. (In Russ.)
- Неймарк А.И., Давыдов А.В., Каблова И.В., Верещагин А.Л., Беляева Л.А., Лебедев Е.В. и др. Клинико-экспериментальные возможности минеральной воды «Серебряный ключ» в лечении мочекаменной болезни.

- Вестник алтайской науки.* 2013;(2-2):152–157. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rldydq>.
- Neymark A.I., Davydov A.V., Kablova I.V., Vereshchagin A.L., Belyaeva L.A., Lebedev E.V et al. Clinical and experimental possibilities of mineral water "Silver Key" in the treatment of urolithiasis. *Vestnik Altayskoy Nauki.* 2013;(2-2):152–157. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rldydq>.
7. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Б.А., Каблова И.В. Реабилитация больных хроническим пиелонефритом с применением минеральных вод. *Урологические ведомости.* 2020;9(4):31–36. <https://doi.org/10.17816/uroved9431-36>.
 - Neymark A.I., Davydov A.V., Neymark B.A., Kablova I.V. Rehabilitation of patients with chronic pyelonephritis using mineral waters. *Urology Reports (St Petersburg).* 2020;9(4):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/uroved9431-36>.
 8. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. *Нефрология.* 2008;12(4):28–35. Режим доступа: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1129>.
 - Zharikov A.Yu., Brukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V. Current methods of modeling of oxalate nephrolithiasis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2008;12(4):28–35. (In Russ.) Available at: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1129>.
 9. Хафазиянова Р.Х., Буркин И.М., Алеева Г.Н. *Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии.* Казань: Медицина; 2006. 374 с. <https://doi.org/10.13140/2.1.4584.8008>.
 - Khafizianova R.K., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology.* Kazan: Meditsina; 2006. 374 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.13140/2.1.4584.8008>.
 10. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell Death and Survival Assays. In: Calderwood S., Prince T. (eds.). *Chaperones. Methods in Molecular Biology.* Vol. 1709. New York: Humana Press; 2018, pp 107–127. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7477-1_9.
 11. Castellano I., Merlino A. γ -Glutamyltranspeptidases: sequence, structure, biochemical properties, and biotechnological applications. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(20):3381–3394. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-0988-3>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Ю.Ф. Лобанов, А.Ю. Жариков
 Написание текста – А.Ю. Жариков, Н.М. Михеева, Ю.Ф. Лобанов
 Интерпретация результатов исследования – А.Ю. Жариков, Н.М. Михеева
 Проведение эксперимента – А.С. Кальницкий
 Обзор литературы – Я.Ф. Зверев, Н.М. Михеева
 Статистическая обработка – Л.А. Строзенко
 Редактирование статьи – Я.Ф. Зверев, Н.М. Михеева

Contribution of authors:

Study concept and design – Yuriy F. Lobanov, Alexander Yu. Zharikov
 Text development – Alexander Yu. Zharikov, Nataliya M. Mischeeva, Yuriy F. Lobanov
 Interpretation of the results of the study – Alexander Yu. Zharikov, Nataliya M. Mischeeva
 Conducting the experiment – Artem S. Kalnitsky
 Literature review – Yakov F. Zverev, Nataliya M. Mischeeva
 Statistical processing – Lyudmila A. Strozenko
 Editing – Yakov F. Zverev, Nataliya M. Mischeeva

Информация об авторах:

Лобанов Юрий Федорович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>; luf@list.ru

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии имени профессора В.М. Брюханова; Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0003-4884-220X>; zharikov_a_y@mail.ru

Зверев Яков Федорович, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; zveryasha@mail.ru

Строзенко Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, директор Института педиатрии, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>; strozen@mail.ru

Кальницкий Артем Сергеевич, преподаватель кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0003-3500-3052>; artem_kalnitsky@mail.ru

Михеева Наталия Михайловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр. Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0003-0944-5949>; micheeva.1974@mail.ru

Information about the authors:

Yuriy F. Lobanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>; luf@list.ru

Alexander Yu. Zharikov, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4884-220X>; zharikov_a_y@mail.ru

Yakov F. Zverev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; zveryasha@mail.ru

Lyudmila A. Strozenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8586-1330>; strozen@mail.ru

Artem S. Kalnitsky, Lecturer of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3500-3052>; artem_kalnitsky@mail.ru

Nataliya M. Mischeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0944-5949>; micheeva.1974@mail.ru

Особенности течения стабильной стенокардии напряжения на фоне железодефицитной анемии в амбулаторно-поликлинической практике

А.Ю. Симион^{1,2✉}, al-simion@yandex.ru, А.В. Будневский¹, Е.С. Овсянников¹, Н.Е. Нехаенко^{1,2}, Н.И. Остроушко^{1,2}, Н.О. Бражников¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² Департамент здравоохранения Воронежской области; 394006, Россия, Воронеж, ул. Красноармейская, д. 52д

Резюме

Введение. Железодефицитная анемия сопутствует многим заболеваниям, в том числе кардиоваскулярной патологии, поэтому необходима своевременная диагностика и коррекция данного состояния.

Цель. Изучить особенности течения стабильной стенокардии напряжения на фоне железодефицитной анемии до и после коррекции препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат у пациентов первичного звена здравоохранения с использованием компьютерного регистра пациентов.

Материалы и методы. Включены 1210 пациентов со стабильной стенокардией напряжения в возрасте 50–85 лет (309 мужчин, 901 женщина). Для анализа создана компьютерная программа. 500 из 1210 пациентов имели железодефицитную анемию (385 женщин, 115 мужчин). Легкая анемия – 410 пациентов, анемия средней степени – 75, тяжелая анемия – 15. Выделены основная группа – пациенты со стабильной стенокардией напряжения и железодефицитной анемией (1-я подгруппа – пациенты, получавшие препарат железа (III) гидроксид полимальтозат, и 2-я подгруппа – пациенты, не получавшие препарат железа (III) гидроксид полимальтозат из-за отказа или противопоказаний), контрольная группа – пациенты со стабильной стенокардией напряжения без железодефицитной анемии. Все пациенты получали стандартную терапию, рекомендованную для лечения стабильной стенокардии напряжения (основная группа дополнительно получала препарат железа (III) гидроксид полимальтозат).

Результаты. В 1-й подгруппе основной группы после терапии препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат наблюдалось статистически достоверное увеличение уровня гемоглобина на 11,7%, гематокрита на 5%, эритроцитов на 4%, сывороточного железа на 112,8%, улучшение толерантности к физической нагрузке на 48,7%, снижение частоты эпизодов депрессии сегмента ST на 30,2%. Во 2-й подгруппе и контрольной группе не наблюдалось значимых изменений параметров.

Заключение. Железодефицитная анемия способствует тяжелому течению стабильной стенокардии напряжения, что подтверждается высокой частотой III–IV функциональных классов стенокардии напряжения, снижением толерантности к физической нагрузке. Коррекция железодефицитной анемии снижает частоту эпизодов преходящей ишемии миокарда.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, уровень гемоглобина, стабильная стенокардия напряжения, компьютерная система мониторинга, препарат железа (III) гидроксид полимальтозат

Для цитирования: Симион А.Ю., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Нехаенко Н.Е., Остроушко Н.И., Бражников Н.О. Особенности течения стабильной стенокардии напряжения на фоне железодефицитной анемии в амбулаторно-поликлинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(13):246–255. <https://doi.org/10.21518/ms2022-057>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of stable exertional angina against the background of iron deficiency anemia in outpatient practice

Aleksey Yu. Simion^{1,2✉}, al-simion@yandex.ru, Andrey V. Budnevsky¹, Evgeniy S. Ovsyannikov¹, Natalia E. Nekhaenko^{1,2}, Nadezhda I. Ostroushko^{1,2}, Nikita O. Brazhnikov¹

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Department of Health of the Voronezh Region; 52d, Krasnoarmeyskaya St., Voronezh, 394006, Russia

Abstract

Introduction. Iron-deficiency accompanies many diseases, including cardiovascular pathology, so timely diagnosis and correction of this condition is necessary.

Aim. To study the features of the course of stable exertional angina against the background of iron deficiency anemia before and after correction with iron (III) polymaltose hydroxide in patients in primary health care using a computerized patient register.

Materials and methods. 1210 patients with stable exertional angina aged 50–85 years (309 men, 901 women) were included. A special computer program was created for data analysis. In 500 out of 1210 patients, IDA was detected (385 women, 115 men).

Mild anemia – 410 patients, moderate – 75, severe – 15. The main group – patients with stable exertional angina and Iron-deficiency anemia (the first subgroup – patients treated with iron (III) polymaltose hydroxide and the second subgroup – patients who did not receive the drug iron (III) polymaltose hydroxide due to refusal of treatment or contraindications) and the control group – patients with stable exertional angina without Iron-deficiency anemia. All patients received standard therapy recommended for the treatment of stable exertional angina (the main group additionally received iron (III) polymaltose hydroxide).

Results. In the first subgroup of the main group, after treatment with iron (III) hydroxide polymaltose, there was a statistically significant increase in hemoglobin levels by 11,7%, hematocrit by 5%, erythrocytes by 4%, serum iron by 112,8%, and an improvement in exercise tolerance by 48,7%, episodes of ST segment depression by 30,2%. In the second subgroup and the control group, there were no significant changes in the above parameters.

Conclusion. Iron-deficiency anemia contributes to the severe course of stable exertional angina, which is confirmed by the high frequency of III-IV functional class exertional angina, a decrease in tolerance to exercise stress. Correction of Iron-deficiency anemia reduces the frequency of episodes of transient myocardial ischemia in the main group.

Keywords: iron deficiency anemia, hemoglobin level, stable exertional angina, computer monitoring system, iron (III) polymaltose hydroxide preparation

For citation: Simion A.Yu., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Nekhaenko N.E., Ostroushko N.I., Brazhnikov N.O. Features of the course of stable exertional angina against the background of iron deficiency anemia in outpatient practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):246–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-057>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Анемия – это патологическое состояние, которое характеризуется абсолютным снижением гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови за счет их уменьшения в организме. Анемией в мире, по оценкам ВОЗ, страдает 1,62 млрд человек, а ее частота, так же как и другой хронической соматической патологии, значительно увеличивается с возрастом [1].

Реалии текущего развития системы здравоохранения показывают сохранение тенденции к планомерному снижению доступных койко-мест в условиях стационарного лечения, что постепенно выводит на первую позицию оказание медицинской помощи на амбулаторном этапе, в том числе пациентам с диагнозом «анемия», при этом подразумевается не только выявление лиц с таким заболеванием, но и поиск причин ее развития [2].

Для понимания истинной распространенности анемии на амбулаторном этапе требуется организовывать специальные системы учета подобных пациентов в связи с рядом причин: при прохождении диспансеризации больные анемией не отслеживаются; отдельной регистрации случаев анемии не ведется; исследование амбулаторных карт показывает наличие множества случаев, когда низкий уровень гемоглобина в результатах лабораторных исследований не приводит к постановке диагноза «анемия».

Учитывая вышеперечисленные доводы, единственным логичным решением данной ситуации является внедрение системы регистров [3].

Повсеместная цифровизация современного общества позволяет не только собирать информацию и формировать базы данных о пациентах, но и формировать имеющиеся сведения в специализированные регистры, которые существенно упрощают следующий ряд процедур: проведение крупномасштабных аналитических исследований; лечение конкретного человека с точки зрения эффективности процесса; общее планирование необходимой ресурсной базы в сфере здравоохранения.

Кроме того, в основе информации, предоставляемой регистрами, позволяющими объединять и оперировать любыми данными без чрезмерной детализации, можно выносить оценочные суждения по следующему ряду направлений: вероятность реализации запланированных клинических испытаний; достаточность ресурсной базы для проведения будущих исследований; объемы, качество и результативность проведенных вмешательств со стороны медицины на исследуемые патологические процессы [4].

Железодефицитная анемия (ЖДА) – нередкое явление среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в России ее встречаемость, по данным литературы, выше, чем в странах Европы [5]. Установлено существенное значение ЖДА на развитие неблагоприятного прогноза при различных формах ишемической болезни сердца, в частности при стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности [6].

Необходимо подчеркнуть важность диагностирования и раннего выявления ЖДА у пациента с одновременным началом коррекции посредством применения железосодержащих препаратов, при этом не имеет значения, является ЖДА истинной коморбидностью или патогенетической ассоциацией с кардиальной патологией [7].

Цель – изучить особенности течения стабильной стенокардии напряжения на фоне ЖДА до и после коррекции препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат у пациентов первичного звена здравоохранения с использованием компьютерного регистра пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 1210 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–IV функциональных классов в возрасте от 50 до 85 лет, средний возраст которых составил $67,57 \pm 9,35$ года, из них 309 мужчин и 901 женщина, которые находились на диспансерном учете у терапевтов участковых или врачей общей практики в бюджетных учреждениях здравоохранения Воронежской

области «Рамонская РБ» и «Верхнехавская РБ». Диагноз «стабильная стенокардия напряжения» устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания, результатов стресс-тестов, данных электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ), а также данных коронарографии. Всем приглашенным к участию пациентам предварительно предлагалось ознакомиться и подписать специальную форму информированного добровольного согласия, которая прошла одобрение на заседании этического комитета «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко», что зафиксировано в протоколе № 8 от 16.11.2020 г.

Сбор, накопление и последующая обработка поступающей информации, в том числе систематизация и последующий анализ, проводились с помощью специализированной программы «Система мониторинга пациентов с анемическим синдромом», которая была разработана в рамках текущего исследования и прошла официальную регистрацию, получив свидетельство № 2019665676 РФ [8].

Краткие технологические сведения о программе «Система мониторинга пациентов с анемическим синдромом»:

- в качестве инструмента при написании кода использовался язык Delphi;
- управление собранными базами данных реализовано посредством MS Access;
- интерфейс для получения возможности оперировать данными создан на ADO.

Операторы, работающие с программой «Система мониторинга пациентов с анемическим синдромом», должны обладать допуском к конфиденциальной информации, отраженной в сведениях о пациентах, проходить верификацию личности посредством ввода уникальных логина и пароля, после чего открывается доступ к базе данных регистра, в который ручным способом заносятся любые объективные сведения, касающиеся тематики исследования, в том числе информация о сопутствующих заболеваниях и предшествующей терапии, при этом для каждой группы данных предусмотрены соответствующие разделы и отдельные поля для каждого вида сведений о результатах очередного обследования.

Компьютерная программа «Система мониторинга пациентов с анемическим синдромом» создана в рамках пилотного проекта «Совершенствование системы лечебно-диагностических мероприятий больным с анемией в системе первичной медико-санитарной помощи» на территории Воронежской области, реализуемого ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, департаментом здравоохранения Воронежской области и ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Оценивались антропометрические данные, результаты рентгенографии органов грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии.

Проведено исследование параметров анализа крови: уровень гемоглобина (Hb, г/л), количество эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV, фл.), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг); средняя кон-

центрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC, г/л), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС, мкмоль/л), насыщение трансферрина железом (НТЖ, %), ферритин сыворотки (нг/мл), уровень железа в сыворотке крови (мкмоль/л), лейкоцитарная формула, уровень тромбоцитов, морфологические изменения эритроцитов (анизоцитоз, пойкилоцитоз) [9].

Функциональный класс стабильной стенокардии напряжения оценивался с помощью классификации Канадского кардиологического общества по результатам теста 6-минутной ходьбы [10].

Проведение теста 6-минутной ходьбы осуществлялось с пациентами по предварительной договоренности, объяснялся принцип и предлагалось в обычном для каждого темпе пройти максимально возможное расстояние по заранее размеченному участку, с возможностью отдыхать в любой момент, по истечении установленного времени производился замер пройденного расстояния и осуществлялся сравнительный анализ реального (6MWD) и теоретического (6MWD(i)) показателей, при этом формула расчета теоретического показателя учитывает пол пациента и в зависимости от этого принимает следующий вид:

- При расчете для мужчины формула выглядит как:

$$6MWD(i) = 7,57 \times P - 5,02 \times B - 1,76 \times M - 309$$

- При расчете для женщины формула выглядит как:

$$6MWD(i) = 2,11 \times P - 2,29 \times M - 5,78 \times B + 667$$

где:

P – рост пациента,

M – индивидуальная масса тела пациента,

B – возраст пациента, в годах [11].

Применялись следующие критерии анемии в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: для мужчин – гемоглобин менее 130 г/л, эритроциты – менее $4 \times 10^{12}/л$; для женщин – гемоглобин менее 120 г/л, эритроциты – менее $3,8 \times 10^{12}/л$ [12].

Критерии ЖДА [12] включали в себя: MCV < 80 фл, MCH < 26 пг, MCHC < 320 г/л, ОЖСС > 90 мкмоль/л, НТЖ < 17,8%, ферритин сыворотки < 11,0 нг/мл, сывороточный уровень железа < 9 мкмоль/л, морфологические изменения эритроцитов – анизоцитоз и пойкилоцитоз.

По степени тяжести анемии делились следующим образом: ≥ 90 г/л – анемия легкой степени тяжести; от 90 до 70 г/л – анемия средней степени тяжести; < 70 г/л – анемия тяжелой степени тяжести [12].

Пациенты, включенные в исследование, получали стандартную терапию, рекомендованную для лечения стабильной стенокардии напряжения (бета-блокаторы, нитраты, антитромбоцитарные препараты). В дополнение к вышеупомянутым лекарственным средствам, в основной группе пациентов для лечения ЖДА применялся препарат железа: пероральный препарат – железа (III) гидроксид полимальтозат. Данный препарат является одним из наиболее эффективных препаратов железа. В среднем суточная доза чистого железа при назначении пациентам препарата железа (III) гидроксид полимальтозат составляла 200 мг, что соответствовало 2 жевательным таблеткам в сутки. Благодаря отсутствию токсичности препарат хорошо переносится и почти не вызывает побочных эффектов [13, 14].

Лечение ЖДА проводилось в течение 18–24 недель, а средняя продолжительность терапии составила в среднем $160,1 \pm 8,4$ дня.

Для математических вычислений собранных массивов данных и последующей статистической обработки применялся пакет STATGRAPHICS версии 18.1.08, оптимизированный для работы в среде Windows, который был задействован по следующему алгоритму, учитывающему характер произведенных выборок:

- а) несвязанные – проходили сравнение с использованием метода однофакторной дисперсии ANOVA;
- б) связанные – проходили сравнение метода однофакторной дисперсии с последующим измерением по аналогичным показателям.

Получаемые в процессе исследования и обработки данных сведения подвергались аналитическому исследованию на предмет выявления взаимосвязей между интересующими исследователей признаками с использованием критерия Пирсона [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные нами данные свидетельствуют, что из 1210 обследованных пациентов со стабильной стенокардией напряжения ЖДА встречалась у 500 пациентов (41,3%), из них 355 женщин (71%) и 145 мужчин (29%). Средний возраст обследуемых, у которых была выявлена ЖДА: у мужчин $65,34 \pm 6,37$, у женщин $63,49 \pm 7,05$ года.

Анемия легкой степени наблюдалась у 410 пациентов (8,2%), средней степени тяжести – у 75 пациентов (15%), тяжелая – у 15 (3%).

Таким образом, пациенты были разделены на 2 группы:

- 1) основная группа – пациенты со стабильной стенокардией напряжения и ЖДА;
- 2) контрольная группа – пациенты со стабильной стенокардией напряжения без ЖДА.

В основной группе также были выделены 2 подгруппы:

- 1-я подгруппа – пациенты со стабильной стенокардией напряжения и ЖДА, получавшие терапию препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат (410 пациентов);
- 2-я подгруппа – пациенты со стабильной стенокардией напряжения и ЖДА, не получавшие терапию препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат в связи с отказом от лечения или ввиду противопоказаний (повышенная чувствительность к компонентам препарата) (90 пациентов).

Основная группа (включая подгруппы) и контрольная группа достоверно не различались по используемым для лечения основного заболевания группам препаратов.

Обе подгруппы основной группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести ЖДА, функциональному классу стенокардии напряжения.

У всех пациентов с ЖДА отсутствовали отклонения по результатам рентгенографии органов грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии.

В 1-й подгруппе основной группы после терапии препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат наблюда-

лось статистически достоверное увеличение уровня гемоглобина на $11,7\%$ ($с\ 99,51 \pm 3,7$ до $111,2 \pm 3,5$ г/л), гематокрита на 5% ($с\ 37,2 \pm 2,1$ до $42,2 \pm 2,6$), эритроцитов на 4% ($с\ 3,75 \pm 0,2$ до $3,9 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$), НТЖ на $61,5\%$ ($с\ 13,5 \pm 2,3$ до $21,8 \pm 1,5$), уровня ферритина сыворотки в 7,8 раза ($с\ 6,3 \pm 0,6$ до $48,9 \pm 4,7$ нг/мл) ($p < 0,05$), произошел рост сывороточного железа на $112,8\%$ ($с\ 5,86 \pm 0,9$ до $12,47 \pm 1,4$ мкмоль/л), улучшение толерантности к физической нагрузке на $48,7\%$ ($с\ 187,2 \pm 26,5$ до $278,4 \pm 23,4$ метра), отмечалось снижение ОЖСС на $41,8\%$ ($с\ 105,4 \pm 3,6$ до $74,3 \pm 2,2$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). Также наряду с вышеуказанными показателями произошел незначительный рост фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на $2,8\%$ ($с\ 39,4 \pm 1,2$ до $42,2 \pm 1,1$, $p < 0,05$). При этом во 2-й подгруппе основной группы и контрольной группе не наблюдалось статистически значимых изменений вышеуказанных параметров (табл. 1).

При холтеровском мониторингировании ЭКГ в 1-й подгруппе основной группы пациентов после проведенной терапии наблюдалось статистически значимое снижение частоты эпизодов преходящей ишемии миокарда, сопровождающейся депрессией сегмента ST на $30,2\%$ ($с\ 12,5 \pm 1,3$ до $9,6 \pm 0,9$, $p < 0,05$).

Согласно результатам теста на толерантность к физической нагрузке (табл. 2) в 1-й подгруппе пациентов основной группы после проведенной терапии препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат наблюдается снижение количества пациентов с III–IV ФК стенокардии напряжения до $40,2\%$ случаев (165 пациентов). Также в 1-й подгруппе пациентов основной группы в $15,9\%$ случаев зафиксирован I ФК стенокардии напряжения, чего не наблюдалось до начала терапии. В целом в 1-й подгруппе пациентов основной группы I–II ФК стенокардии после лечения составил $59,8\%$. При этом во 2-й подгруппе основной группы и контрольной группе пациентов не наблюдалось статистически значимых изменений со стороны ФК стенокардии напряжения.

Выявлена прямая корреляционная связь между ФК стабильной стенокардии напряжения и уровнем сывороточного железа, что подтверждается коэффициентом корреляции – $r_{Fe-ФК} = 0,74$ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анемия – достаточно распространенная патология, которая встречается как у лиц трудоспособного возраста, так и пожилых людей с коморбидной патологией. Многие исследования на сегодняшний день посвящены проблемам ранней диагностики и профилактики ЖДА, в том числе и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Необходимо также указать на то, что в системе оказания первичной медико-санитарной помощи врачи общей практики имеют не всегда верное представление о влиянии анемии на течение основных заболеваний у пациентов пожилого возраста, при этом следует отдельно подчеркнуть важность рассмотрения каждого отдельно взятого случая в процессе обсуждения назначения адекватной терапии [16, 17].

● **Таблица 1.** Показатели общего анализа крови, уровня сывороточного железа, толерантности к физической нагрузке и фракции выброса левого желудочка в основной и контрольной группах пациентов до и после проведенной терапии

● **Table 1.** Parameters of complete blood count, serum iron level, exercise tolerance and left ventricular ejection fraction in the main and control groups of patients before and after therapy

Показатели		Основная группа (n = 500)		Контрольная группа (n = 710)
		1-я подгруппа (n = 410)	2-я подгруппа (n = 90)	
Уровень гемоглобина (г/л)	До терапии	99,51 ± 3,7	103,65 ± 1,7	132,6 ± 6,3
	После проведенной терапии	111,2 ± 3,5	101,41 ± 2,2*	134,2 ± 5,4**
Гематокрит (%)	До терапии	37,2 ± 2,1	38,1 ± 3,2	41,9 ± 0,9
	После проведенной терапии	42,2 ± 2,6	39,3 ± 3,3	40,7 ± 1,1
Эритроциты (1012/л)	До терапии	3,75 ± 0,2	3,52 ± 0,4*	4,2 ± 0,09**
	После проведенной терапии	3,9 ± 0,1	3,65 ± 0,3*	4,1 ± 0,08**
Средний объем эритроцитов (MCV, фл)	До терапии	71,1 ± 3,2	72,2 ± 2,4*	76,1 ± 4,2**
	После проведенной терапии	76,1 ± 4,1	73,1 ± 3,2*	78,2 ± 3,7**
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг)	До терапии	26,5 ± 0,8	26,1 ± 0,7	33,2 ± 1,8
	После проведенной терапии	28,06 ± 0,9	26,3 ± 0,8	32,1 ± 2,1
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC, г/дл)	До терапии	26,8 ± 1,2	26,2 ± 0,9	30,9 ± 2,1
	После проведенной терапии	28,9 ± 1,6	26,2 ± 0,7	30 ± 0,7
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС, мкмоль/л)	До терапии	105,4 ± 3,6	107,8 ± 2,7*	63,8 ± 4,7**
	После проведенной терапии	74,3 ± 2,2	104,6 ± 2,5*	65,5 ± 3,2**
Насыщение трансферрина железом (НТЖ, %)	До терапии	13,5 ± 2,3	13,8 ± 2,1*	34,4 ± 2,7**
	После проведенной терапии	21,8 ± 1,5	13,7 ± 0,7*	34,5 ± 2,4**
Ферритин сыворотки (нг/мл)	До терапии	6,3 ± 0,6	7,2 ± 0,4*	101,4 ± 5,9
	После проведенной терапии	48,9 ± 4,7	7,1 ± 0,6*	102,2 ± 5,3
Сывороточный уровень железа (мкмоль/л)	До терапии	5,86 ± 0,9	5,74 ± 0,8*	13,4 ± 1,1**
	После проведенной терапии	12,47 ± 1,4	6,47 ± 1,2*	14,1 ± 1,7**
Фракция выброса левого желудочка (%)	До терапии	39,4 ± 1,2	38,9 ± 1,1*	47,6 ± 1,7**
	После проведенной терапии	42,2 ± 1,1	40,2 ± 1,8*	49,4 ± 1,1**
Тест 6-минутной ходьбы (метры)	До терапии	187,2 ± 26,5	186,2 ± 26,5*	232,3 ± 27,1**
	После проведенной терапии	278,4 ± 23,4	198,5 ± 21,1*	256,9 ± 31,1**

Примечание. *p < 0,05 – достоверность различий показателей между 1-й и 2-й подгруппами основной группы пациентов после проведенной терапии; **p < 0,05 – достоверность различий показателей до и после терапии между 1-й подгруппой основной группы и контрольной группы пациентов.

Разница в заболеваемости ИБС, по-видимому, параллельна изменениям в запасах железа, наблюдаемым с увеличением возраста. У мужчин запасы железа, оцениваемые по концентрации ферритина в сыворотке крови, повышаются после подросткового возраста. У женщин запасы железа остаются низкими и начинают расти только после 45 лет. Максимальная половая разница в уровне ферритина в сыворотке крови достигается примерно в 45 лет. Снижение гемоглобина запускает целый каскад компенсаторных механизмов гемодинамического и негемодинамического плана, которые подрывают и без того сниженные функциональные возможности организма [18].

А.М. Шилов и соавт. объясняют влияние анемии на коронарную недостаточность, при снижении уровня гемоглобина, выполняющего транспортную роль достав-

ки кислорода к тканям, возникновением такой ситуации, при которой для получения номинальных значений кислорода начинает происходить наращивание коронарного кровотока, что в свою очередь не только снижает уровень коронарного резерва, но и провоцирует возникновение целого ряда осложняющих эффектов, особенно в тех случаях, когда имеется атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Определенную роль в инициации стенокардических эпизодов играет, вероятно, повышенная потребность в кислороде вследствие тахисистолии как компенсаторного проявления анемии [19].

Разработанные и внедренные международной практикой методы диагностирования ЖДА достаточно эффективно позволяют выявлять наличие патологий данного рода практически на любой стадии формирования, однако

● **Таблица 2.** Распределение функциональных классов стенокардии напряжения и результатов теста на толерантность к физической нагрузке в основной и контрольной группах пациентов до и после проведенной терапии

● **Table 2.** The distribution of functional classes of exertional angina and the results of the exercise tolerance test in the main and control groups of patients before and after therapy

Функциональные классы		Контрольная группа (n = 710)		Основная группа (n = 500)			
				1-я подгруппа (n = 410)		2-я подгруппа (n = 90)	
		N (%)	Метры	N (%)	Метры	N (%)	Метры
I	До терапии	0 (0%)	0	0 (0%)	0**	0 (0%)	0
	После проведенной терапии	0 (0%)	0	65 (15,9%)	441,2 ± 12,3**	0 (0%)	0
II	До терапии	456 (64,2%)	409,8 ± 9,8	153 (37,2%)	390,4 ± 14,3	32 (35,4%)	395,2 ± 9,1
	После проведенной терапии	456 (64,2%)	412,8 ± 9,8	180 (43,9%)	490,4 ± 12,2	32 (35,4%)	400,4 ± 10,2
III	До терапии	196 (27,6%)	259,9 ± 21,4	203 (49,6%)	258,7 ± 15,7**	46 (51,6%)	251,3 ± 11,4
	После проведенной терапии	196 (27,6%)	261,7 ± 13,1	140 (34,1%)	262,1 ± 13,2**	46 (51,6%)	259,1 ± 11,2
IV	До терапии	58 (8,2%)	128,3 ± 19,7	54 (13,2%)	132,9 ± 12,1**	12 (13,3%)	130,1 ± 8,3
	После проведенной терапии	58 (8,2%)	129,3 ± 19,7	25 (6,1%)	147,9 ± 12,1**	12 (13,3%)	133,5 ± 13,1
Всего	До терапии	710 (100%)	232,3 ± 27,1	410 (100%)	187,2 ± 26,5**	90 (100%)	186,2 ± 26,5
	После проведенной терапии	710 (100%)	256,9 ± 31,1	410 (100%)	278,4 ± 23,4**	90 (100%)	198,5 ± 21,1

Примечание. *p < 0,05 – достоверность различий показателей между 1-й и 2-й подгруппами основной группы пациентов после проведенной терапии; **p < 0,05 – достоверность различий показателей до и после терапии между 1-й подгруппой основной группы и контрольной группы пациентов.

во многих странах, где проблема анемии стоит особенно остро из-за низкого уровня жизни, наблюдается проблема своевременного выявления и проведения адекватной терапии пациентам, что связано как с относительной дороговизной необходимого оборудования для лабораторий, так и с наличием медицинского персонала, не обладающего достаточным уровнем квалификации для последующей интерпретации результатов лабораторных исследований, без чего невозможно поставить верный диагноз и назначить пациенту индивидуальную терапию. Прием препаратов железа должен быть обоснованным, и данная терапия должна быть начата при установлении соответствующего диагноза, в противном случае это приведет к перегрузке организма железом, которое в свою очередь будет провоцировать множественные поражения органов и повышать риск смерти [20].

Анемия отрицательно сказывается на течении и прогнозе ишемической болезни сердца. Ишемия миокарда выступает одним из ведущих механизмов для прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, а анемия – состояние, способное усугублять ишемию органов и тканей. Факторами, способствующими поступлению кислорода в миокард, являются частота сердечных сокращений и сократимость миокарда левого желудочка. Факторами, которые способствуют доставке кислорода, являются насыщение крови кислородом и уровень кровенаполнения в коронарных сосудах. Повышенная доставка кислорода к миокарду при повышенной потребности происходит за счет снижения периферического сопротивления коронарных сосудов. Даже значительное снижение уровня кислорода в коронарном русле может быть компенсировано расширением периферических кровеносных сосудов у лиц без коронарной патологии [21].

Большинство научных работ оценивают риск смертности и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца, но небольшое количество литературных источников посвящено влиянию коррекции анемии на течение и прогноз. Вследствие анемии из-за недостаточного кровоснабжения тканей возникает увеличение инотропной и хронотропной функции сердца, одновременно с этими процессами вызывает развитие дистрофии миокарда и снижение фракции выброса левого желудочка. В нескольких научных исследованиях, проведенных зарубежными авторами, было установлено, что у пациентов с анемией показатели общего анализа крови, такие как уровень гемоглобина, MCV, MCH, сывороточное железо, имеют прямую сильную связь с тяжестью ишемической болезни сердца, а применение эритропоэтина, препаратов железа и гемотрансфузий оказывает положительное влияние на течение ишемической болезни сердца в сочетании с ЖДА, улучшая качество жизни пациентов. Коррекция уровня гемоглобина до референтных значений на фоне стандартной терапии ишемической болезни сердца привела к улучшению работы почек и сердечно-сосудистой системы, положительно повлияла на толерантность к физической нагрузке, увеличению фракции выброса левого желудочка и сократимости миокарда, снижению частоты госпитализаций в год таких пациентов [22].

Компьютерные регистры и программы мониторинга доказали свою эффективность в повышении ранней диагностики патологий бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы [23].

Серьезный шаг вперед в области мониторинга за уровнем медицинского обслуживания пациентов с диагностированными патологиями, в том числе составление баз

данных для регистров и их обработка, стал возможен с появлением современных вычислительных систем, которые позволяют не только ускорить обработку возникающих информационных потоков, но и строить актуальные статистические модели на их базе.

По принятому в рамках ВОЗ стандарту, под терминологическим понятием «Регистр пациентов» следует понимать определенную совокупность специфических документов, в рамках которых отражена информация о наблюдаемых лицах, при этом базы данных которыми оперирует регистр подлежат систематическому обновлению и ведутся по принципу комплексного сбора сведений, что позволяет преследовать не только конкретные научные или клинические цели, но и целый ряд политических [24].

Основным преимуществом от создания и функционирования регистров можно обозначить преемственность используемых при обработке данных, которые независимо от их текущего объема всегда обновляются и это позволяет возвращаться к теме исследования неограниченное число раз, используя актуальные сведения по интересующим параметрам, что позволяет выстраивать сложные и динамические модели, основанные на методах современной статистики, подобных результатов невозможно добиться при помощи известных науке методов кросс-секционного исследования [25].

Создание медицинских регистров на базе пациентов с коронарными патологиями функционирования организма дало возможность осуществить адекватную оптимизацию процесса оказания помощи, при этом появились механизмы объективной оценки проводимого вмешательства в систему кровообращения со стороны медицинских работников и отношения существующих пациентов к предлагаемым методам лечения как в условиях стационарного оказания помощи, так и в условиях амбулатории [26].

Современная терапевтическая практика уже обладает внушительным объемом специфических баз данных, на основе которых создан целый ряд уникальных медицинских регистров:

- для лиц, страдающих хроническим миелоидным лейкозом [27];
- для пациентов с диагнозом «острый лейкоз» [28];
- для пациентов, страдающих первичной иммунной тромбоцитопенией гемофилией [29];
- специализированный реестр доноров стволовых клеток [30].

Существование подобных форм учета, позволяющих отслеживать развитие событий по каждому пациенту в динамике и обрабатывать статистически обобщенные результаты невозможно переоценить, поскольку они дают возможность оценки объективного уровня выживаемости пациентов применительно к исследуемому заболеванию и степени тяжести патологии, в том числе проводить их корреляцию с конкретными протоколами лечения для последующей корректировки или внесении системных изменений в процесс лечения [31].

Наряду с этим следует обратить внимание на тот факт, что подобного регистра в области диагностирования

и динамического контроля терапии для пациентов с ЖДА до сих пор не существует, что существенно усложняет процессы актуализации как самой проблемы, так и необходимой ресурсной базы для решения проблем, связанных с патологиями подобного рода [32].

По результатам полученных данных в рамках текущего исследования был выявлен следующий проблемный ряд, характерный для отечественной клинической практики: чрезвычайно низкий диагностический уровень выявления ЖДА; отсутствие полноценного обследования пациентов в соответствии с протоколами; случайный характер выявления случаев ЖДА; назначение терапии с серьезным опозданием во времени.

Использование специально созданной в рамках текущего исследования программы «Система мониторинга пациентов с анемическим синдромом» показало высокую эффективность осуществления общего контроля за людьми с диагностированной ЖДА, что привело к следующему ряду положительных моментов: проявился фактор преемственности между различными этапами оказания помощи; возник инструмент оптимизации текущих расходов на терапию; открылась перспектива снижения риска течения иных патологий на фоне ЖДА; возросли прогнозные показатели по благоприятному исходу терапии патологий.

Накопление результатов, получаемых по ходу текущего исследования после статистической обработки, показало очевидную положительную динамику от использования железосодержащих препаратов для пациентов, страдающих ЖДА, у которых диагностировалась стенокардия напряжения, что выразилось заметным падением показателя госпитализации, ощутимым ростом показателя устойчивости к физическим нагрузкам, незначительному увеличению фракции выброса левого желудочка [33].

Показатели, полученные в рамках текущего исследования, позволили установить возможность торможения развития патологических отклонений в работе сердечно-сосудистой системы в случаях, когда ЖДА выявлялась на ранней стадии, при которой сам человек не испытывает никаких очевидных симптомов наличия [34].

В тех случаях, когда стабильная стенокардия напряжения протекает на фоне ЖДА, полноценное лечение основной патологии невозможно осуществить без устранения и дальнейшей профилактики анемии, что в конечном итоге отражается на общей клинической картине течения основной болезни и способствует получению положительных прогнозов в результате оказания медицинской помощи [35].

Выводы

1. Железодефицитная анемия способствует более тяжелому течению стабильной стенокардии напряжения, что подтверждается снижением толерантности к физической нагрузке и более высокой частотой встречаемости III–IV функциональных классов стенокардии напряжения.

2. Коррекция железодефицитной анемии препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат приводит к снижению

функционального класса стабильной стенокардии напряжения и частоты эпизодов преходящей ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и наличием железодефицитной анемии.

3. Коррекция железодефицитной анемии препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат способствует улучшению результатов объективных данных у пациентов со ста-

бильной стенокардией напряжения: наблюдалось увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение параметров лабораторных исследований, а также незначительное улучшение фракции выброса левого желудочка.

Поступила / Received 01.12.2022
Поступила после рецензирования / Revised 21.12.2022
Принята в печать / Accepted 25.04.2023

Список литературы / References

1. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д., Шамаева К.И. Анемия у амбулаторного больного. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;8(1):6–9. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/anemiya_u_ambulatornogo_bolnogo.html?ysclid=lazik1ed98421950399.
2. Vyortkin A.L., Khovasova N.O., Laryushkina Ye.D., Shamayeva K.I. Anemia in ambulatory practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;8(1):6–9. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/anemiya_u_ambulatornogo_bolnogo.html?ysclid=lazik1ed98421950399.
3. Schop A., Kip M.M., Stouten K., Dekker S., Riedl J., van Houten R.J. et al. The effectiveness of a routine versus an extensive laboratory analysis in the diagnosis of anemia in general practice. *Ann Clin Biochem*. 2018;55(5):535–542. <https://doi.org/10.1177/0004563217748680>.
4. Brooke E.M. *The current and future use of registers in health information systems*. Geneva: World Health Organization; 1974. 43 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/36936>.
5. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(6):55–60. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-55-60>.
6. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Zagrebelskiy A.V., Ginzburg M.L. Assessment of patients compliance for ambulatory institution visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(6):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-55-60>.
7. Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова А.Д., Жунисова М.Б. и др. Распространенность анемии, ее социально-демографические детерминанты и возможная связь с метаболическим синдромом у жителей г. Туркестан, южный Казахстан. *Экология человека*. 2015;22(8):58–64. <https://doi.org/10.17816/humeco17010>.
8. Sadykova K.Z., Shalkharova Z.S., Shalkharova Z.N., Nuskabayeva G.O., Sadykova A.D., Zhunissova M.B. et al. Prevalence of anemia, its socio-demographic determinants and potential association with metabolic syndrome in residents of Turkestan, southern Kazakhstan. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*. 2015;22(8):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/humeco17010>.
9. Paul B., Wilfred N., Woodman R., DePasquale C. Prevalence and correlates of anaemia in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(12):1461–1464. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.05031.x>.
10. Mearin F., Lanás A., Bujanda L., Canelles P., Cotter J., Hervás A. et al. Open questions and misconceptions in the diagnosis and management of anemia in patients with gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(1):63–76. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.08.012>.
11. Будневский А.В., Пронин С.С., Воронина Е.В., Концевая А.В., Коротких И.Н., Натаров А.А. и др. Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2019665676, 21.11.2019. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41532354&ysclid=l9ykqsual317319965>.
12. Budnevsky A.V., Pronin S.S., Voronina E.V., Kontsevaya A.V., Korotkih I.N., Natarov A.A. et al. *System for monitoring the diagnostic and treatment process in patients with anemia*. Certificate of state registration of the computer program RU 2019665676, 21.11.2019. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41532354&ysclid=l9ykqsual317319965>.
13. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(3):144–150. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialno-diagnosticheskie-vozmozhnosti-v-otsenke-zhelezodefitsitnogo-sostoyaniya-pri-anemiyah>.
14. Zubrikhin G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I. The differential diagnostic possibilities in evaluation of iron-deficient condition under anemias. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016;61(3):144–150. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialno-diagnosticheskie-vozmozhnosti-v-otsenke-zhelezodefitsitnogo-sostoyaniya-pri-anemiyah>.
15. Фролова Е.В. Стабильная стенокардия: принципы диагностики и лечения. *Российский семейный врач*. 2008;12(1):4–29. Режим доступа: https://szgmu.ru/files/hdoctor/Home_Doctor_No_1_2008.pdf?ysclid=laz-jm34xiz70657797.
16. Frolova E.V. Stable angina: principles of diagnosis and treatment. *Russian family doctor*. 2008;12(1):4–29. (In Russ.) Available at: https://szgmu.ru/files/hdoctor/Home_Doctor_No_1_2008.pdf?ysclid=laz-jm34xiz70657797.
17. Отс О.Н., Малиев Б.М., Чушкин М.И., Мандрыкин Ю.В., Ярцев С.С. Использование тестов с ходьбой в пульмонологии. *Терапевтический архив*. 2012;84(3):62–67. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31022>.
18. Ots O.N., Maliev B.M., Chushkin M.I., Mandrykin Y.V., Yartsev S.S. Use of walking tests in pulmonology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(3):62–67. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31022>.
19. Зенина М.Н., Козлов А.В., Бессмельцев С.С., Черныш Н.Ю. Дополнительные лабораторные маркеры мониторинга железодефицитных состояний. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(3):34–42. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_22252193_47976663.pdf.
20. Zenina M.N., Kozlov A.V., Bessmeltsev S.S., Chernysh N.Y. Additional laboratory markers for monitoring iron deficiency. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2014;6(3):34–42. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_22252193_47976663.pdf.
21. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В. Применение препарата Феррум Лек для коррекции постгеморрагической анемии у больных раком тела матки. *Лечебное дело*. 2016;1(1):56–60. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26103829&ysclid=lazjytc5up794655007>.
22. Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Sarantsev A.N., Morozova K.V. Ferrum Lek for the treatment of posthemorrhagic anemia in patients with endometrial cancer. *Lechebnoe Delo*. 2016;1(1):56–60. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26103829&ysclid=lazjytc5up794655007>.
23. Гильдеев А.Н., Гильдеева С.И. Сравнительный анализ формул для расчета дефицита железа в организме больных и современный способ определения его недостатка при железодефицитных анемиях. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2001;24(1):41–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-formul-dlya-rascheta-defitsita-zheleza-v-organizme-bolnyh-i-sovremennyy-sposob-opredeleniya-ego-nedostatka-pri>.
24. Gildeyev A.N., Gildeyeva S.I. The comparative analysis of formulas for calculating the iron deficiency in an organism of patients and the modern method of determining the iron lack while having iron deficiency anemia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2001;24(1):41–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-formul-dlya-rascheta-defitsita-zheleza-v-organizme-bolnyh-i-sovremennyy-sposob-opredeleniya-ego-nedostatka-pri>.
25. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2016;1(1):7–23. <https://doi.org/10.34689/SH.2016.18.1.001>.
26. Grjibovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatoval M.A. Descriptive statistics using Statistica and SPSS software. *Nauka i Zdravookhraneniye*. 2016;1(1):7–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.34689/SH.2016.18.1.001>.
27. Шашель В.А., Бишенова А.А., Потягайло Е.Г., Шеролевата Н.Н. Эпидемиологические факторы риска возникновения железодефицитных состояний у детей и подростков Краснодарского края. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(4):162–168. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-162-168>.

- Shasel V.A., Bishenova A.A., Potyagailo E.G., Shchegolevataya N.N. Epidemiological risk factors for the occurrence of iron deficiency in children and adolescents of the Krasnodar Territory. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;24(4):162–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-162-168>.
17. Будневский А.В., Симион А.Ю., Шаповалова М.М. Патофизиология анемического синдрома при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Наука молодых (Eruditio juvenum)*. 2021;9(2):301–312. <https://doi.org/10.23888/HMJ202192301-312>.
Budnevsky A.V., Simion A.Yu., Shapovalov M.M. Pathophysiology of anemic syndrome in cardiovascular diseases. *Science of the Young (Eruditio juvenum)*. 2021;9(2):301–312. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ202192301-312>.
 18. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Редька А.В. Влияние анемии на течение сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):64–68. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-64-68>.
Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Red'ka A.V. The influence of anemia on cardiovascular diseases course. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(1):64–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-64-68>.
 19. Шилов А.М., Мельник М.В., Ретивых О.Н., Ким И.Р. Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности. *РМЖ. Кардиология*. 2005;19:1254–1256. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Korrekcija_ghelezodeficitnoy_anemii_pri_hronicheskoj_serdechnoj_nedostatochnosti/?ysclid=lazk9id4oc827375044.
Shilov A.M., Melnik M.V., Retivikh O.N., Kim I.R. Correction of iron deficiency anemia in chronic heart failure. *RMJ. Cardiology*. 2005;19:1254–1256. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Korrekcija_ghelezodeficitnoy_anemii_pri_hronicheskoj_serdechnoj_nedostatochnosti/?ysclid=lazk9id4oc827375044.
 20. Калюта Т.Ю., Шварц Ю.Г., Соколов И.М. Сочетание ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с анемическим синдромом: особенности течения, влияние коррекции анемии на прогноз. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(2):105–111. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-2-105-111>.
Kalyuta T.Yu., Shvarts Yu.G., Sokolov I.M. Combination of coronary heart disease, chronic heart failure, and anaemic syndrome: clinical features and prognostic impact of anaemia treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(2):105–111 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-2-105-111>.
 21. Люцко В.В., Лившиц С.А., Жокина Н.А., Дубынина Е.И. Оценка мнения пациентов об организации работы и перспективах развития консультативно-диагностического отделения учреждения здравоохранения. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;(6):13–18. Режим доступа: <https://www.science-education.ru/113-10664>.
Lyutsko V.V., Livshits S.A., Zhokina N.A., Dubynina E.I. Evaluation of patients' opinions about the organization of work and the prospects for the development of the consultative and diagnostic department of a healthcare institution. *Modern Problems of Science and Education*. 2013;(6):13–18. (In Russ.) Available at: <https://www.science-education.ru/113-10664>.
 22. Magri D., De Martino F., Moscucci F., Agostoni P., Sciomer S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin*. 2019;15(3):359–369. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.02.005>.
 23. Дульцев К.Н., Лапин О.М., Ощепкова М.А., Сыромятникова Л.И., Юнусов Е.М., Чижова А.А. Пути оптимизации оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (по данным госпитального этапа регистра «РЕКОРД-3»). *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(5):196. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32664083>.
Dultsev K.N., Lapin O.M., Oshchepkova M.A., Syromyatnikova L.I., Yunusov E.M., Chizhova A.A. Ways for optimization of rendering medical care to patients with acute coronary syndrome (by hospital register RECORD-3 data). *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(5):196. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32664083>.
 24. Нурполатова С.Т. Особенности течения ишемической болезни сердца на фоне анемии различной этиологии. *Биология и интегративная медицина*. 2016;(1):59–63. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-ischemicheskoy-bolezni-serdtsa-na-fone-anemii-razlichnoy-etologii?ysclid=lazl20fc7678986661>.
Nurpolatova S.T. Features of the course of coronary heart disease against the background of anemia of various etiologies. *Biology and Integrative Medicine*. 2016;(1):59–63. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-ischemicheskoy-bolezni-serdtsa-na-fone-anemii-razlichnoy-etologii?ysclid=lazl20fc7678986661>.
 25. Трухина С.И., Циркин В.И., Трухин А.Н. Влияние наличия анемии у матери во время беременности на успешность обучения детей в школе. *Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований*. 2017;20–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32169966&pf=1>.
 26. Карпенко Ю.Ю., Черных Т.М. Региональный регистр больных системной красной волчанкой в Воронежском регионе. *Medicus*. 2016;3(9):146–147. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/eli-brary_25957432_30059335.pdf.
Karpenko Yu.Yu., Chernykh T.M. Regional registry of patients with systemic lupus erythematosus in Voronezh region. *Medicus*. 2016;3(9):146–147. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/download/eli-brary_25957432_30059335.pdf.
 27. Бекетова Т.В. Значение национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):499–507. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2289>.
Beketova T.V. The value of the national registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool for personalized induction and maintenance therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):499–507. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2289>.
 28. Копосова К.А., Стёпина Е.А., Хлынова О.В. Регистр больных, как способ объективизации проблемы болезни Крона в Пермском крае. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015;2–4(33):39–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23089323&ysclid=lazlarqub60909297896>.
Koposova K.A., Styopina E.A., Khlynova O.V. Register of patients as a way to objectification problem of Crohn's disease in the Perm region. *International Research Journal*. 2015;2–4(33):39–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23089323&ysclid=lazlarqub60909297896>.
 29. Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Пальчунова К.Д. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста и ассоциированные с ним факторы у больных воспалительными заболеваниями кишечника (по данным Новосибирского регистра). *Терапевтический архив*. 2017;89(2):15–19. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789215-19>.
Kulygina Y.A., Osipenko M.F., Skalinskaya M.I., Palchunova K.D. The prevalence of bacterial overgrowth syndrome and associated factors in patients with inflammatory bowel diseases (according to the Novosibirsk registry). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789215-19>.
 30. Розин В.М., Чубарова А.И., Ерпулева Ю.В., Аверьянова Ю.В., Демур С.А., Косов Д.А. Российский регистр детей с синдромом «Короткой кишки». *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;7(4):38–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35132819&ysclid=lazlc06mn6954438593>.
Rosinov V.M., Chubarova A.I., Erpuleva Yu.V., Averianova Yu.V., Demura S.A., Kosov D.A. Russian register of children with short bowel syndrome. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(4):38–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35132819&ysclid=lazlc06mn6954438593>.
 31. Акхмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Чабая Ю.А., Зотина Е.Н., Гаврилова Л.В., Приступа А.С. и др. Показатели общей выживаемости больных острыми лейкозами в зависимости от варианта заболевания и факта включения в клиническое исследование в 5 регионах РФ по данным из регистра острых лейкозов и клинического протокола «ОЛЛ-2009». *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(51):13–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32826574&ysclid=lazldcycgt293166529>.
Akhmerzaeva Z.Kh., Parovichnikova E.N., Chabaeva Yu.A., Zotina E.N., Gavrilova L.V., Pristupa A.S. et al. Overall survival rates of patients with acute leukemia depending on the variant of the disease and the fact of inclusion in a clinical trial in 5 regions of the Russian Federation according to data from the register of acute leukemia and the clinical protocol "ALL-2009". *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018;63(51):13–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32826574&ysclid=lazldcycgt293166529>.
 32. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Грицай Л.Н., Губина Ю.В., Есенина Т.В. и др. Промежуточные результаты регистра взрослых больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(51):23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26085014>.
Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Kolosheynova T.I., Gritsai L.N., Gubina Yu.V., Esenina T.V. et al. Interim results of the register of adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(51):23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26085014>.

33. Kansagara D., Dyer E., Englander H., Freeman M., Kagen D. *Treatment of Anemia in Patients with Heart Disease*. VA-ESP Project; 2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83423/>.
34. Cowie M.R., Lucas R. Clinical perspective: iron replacement therapy in chronic heart failure. *Int J Clin Pract*. 2011;65(6):645–648. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02636.x>.
35. Шилов А.М., Осия А.О. Особенности лечения ишемической болезни сердца на фоне анемии различного генеза. *Трудный пациент*. 2011;9(12):10–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-na-fone-anemii-razlichnogo-geneza?ysclid=lazlgvmzjdj984776442>.
- Shilov A.M., Osiya A.O. Treatment of coronary heart disease in patients with different types of anemia. *Trudnyy Pacient*. 2011;9(12):10–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-na-fone-anemii-razlichnogo-geneza?ysclid=lazlgvmzjdj984776442>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, А.Ю. Симион
 Написание текста – А.Ю. Симион, Е.С. Овсянников
 Сбор и обработка материала – А.Ю. Симион, Н.Е. Нехаенко, Н.И. Остроушко, Н.О. Бражников
 Обзор литературы – А.Ю. Симион, Н.И. Остроушко, Н.О. Бражников
 Перевод на английский язык – А.Ю. Симион, Е.С. Овсянников
 Статистическая обработка – А.Ю. Симион, Н.Е. Нехаенко, Н.И. Остроушко
 Редактирование – А.В. Будневский, А.Ю. Симион, Е.С. Овсянников

Contribution of authors:

Study concept and design – Andrey V. Budnevsky, Evgeniy S. Ovsyannikov, Aleksey Y. Simion
 Text development – Aleksey Y. Simion, Evgeniy S. Ovsyannikov
 Collection and processing of material – Aleksey Y. Simion, Natalia E. Nekhaenko, Nadezhda I. Ostroushko, Nikita O. Brazhnikov
 Literature review – Aleksey Y. Simion, Nadezhda I. Ostroushko, Nikita O. Brazhnikov
 Translation into English – Aleksey Y. Simion, Evgeniy S. Ovsyannikov
 Statistical processing – Aleksey Y. Simion, Natalia E. Nekhaenko, Nadezhda I. Ostroushko
 Editing – Andrey V. Budnevsky, Aleksey Y. Simion, Evgeniy S. Ovsyannikov

Информация об авторах:

Симион Алексей Юрьевич, соискатель кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; советник отдела оказания медицинской помощи взрослому населению, Департамент здравоохранения Воронежской области; 394006, Россия, Воронеж, ул. Красноармейская, д. 52д; <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>; al-simion@yandex.ru

Будневский Андрей Валериевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-инновационной деятельности, заслуженный изобретатель РФ, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; budnev@list.ru

Овсянников Евгений Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>; ovses@yandex.ru

Нехаенко Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой управления в здравоохранении, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; заместитель руководителя, Департамент здравоохранения Воронежской области; 394006, Россия, Воронеж, ул. Красноармейская, д. 52д; <https://orcid.org/0000-0002-5916-3248>; nehaenko_natalia@mail.ru

Остроушко Надежда Игоревна, к.м.н., доцент кафедры управления в здравоохранении, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; начальник отдела оказания медицинской помощи взрослому населению, Департамент здравоохранения Воронежской области; 394006, Россия, Воронеж, ул. Красноармейская, д. 52д; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4180>; ostroushkoni@zdrav36.ru

Бражников Никита Олегович, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0008-9712-8372>, brazhnikov.nikita@internet.ru

Information about the authors:

Aleksey Y. Simion, applicant of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; advisor to the Department of Medical Assistance to the Adult Population, Department of Health of the Voronezh Region; 52d, Krasnoarmeyskaya St., Voronezh, 394006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>; al-simion@yandex.ru

Andrey V. Budnevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Research and Innovation, Honored Inventor of the Russian Federation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; budnev@list.ru

Evgeniy S. Ovsyannikov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>; ovses@yandex.ru

Natalia E. Nekhaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Management in Health Care, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Deputy Head, Department of Health of the Voronezh Region; 52d, Krasnoarmeyskaya St., Voronezh, 394006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5916-3248>; nehaenko_natalia@mail.ru

Nadezhda I. Ostroushko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Healthcare Management, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Head of the department for providing medical care to the adult population, Department of Health of the Voronezh Region; 52d, Krasnoarmeyskaya St., Voronezh, 394006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4180>; ostroushkoni@zdrav36.ru

Nikita O. Brazhnikov, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-9712-8372>, brazhnikov.nikita@internet.ru

Психоэмоциональное состояние пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями: важные аспекты терапии

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

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

Психоэмоциональные нарушения, такие как депрессия и тревожные расстройства, являются важными модифицируемыми факторами риска развития и осложненного течения многих распространенных хронических неинфекционных заболеваний. Особенностью данной коморбидности является значимое влияние психоэмоциональных расстройств на мотивацию и приверженность пациентов к здоровому образу жизни и различным вариантам терапии, увеличивая риски осложнений и, как следствие, расходы системы здравоохранения. Актуальность вопросов скрининга и коррекции психоэмоциональных нарушений в практике врачей-терапевтов обусловлена, с одной стороны, высокой частотой встречаемости данных расстройств у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, ухудшением качества жизни и увеличением неблагоприятных исходов, а с другой – недостаточным уровнем осведомленности о возможностях коррекции психоэмоционального состояния пациентов с коморбидностью. Терапия психоэмоциональных нарушений включает как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, однако эффективность такого лечения в отношении клинического течения и прогноза у пациентов с разными вариантами коморбидности не одинакова. В настоящем обзоре представлены наиболее частые варианты коморбидности психоэмоциональных нарушений и соматических заболеваний в терапевтической практике. Рассмотрен вариант терапии психоэмоциональных нарушений у пациентов с различными вариантами коморбидности препаратами буспирон и тофизопам. Эффективность и безопасность тофизопам и буспилона изучены в многочисленных исследованиях у пациентов с хроническими заболеваниями и широким спектром тревожных расстройств, в том числе при длительном применении.

Ключевые слова: психоэмоциональные нарушения, депрессия, тревожные расстройства, хронические неинфекционные заболевания, коморбидность, тофизопам, буспирон

Для цитирования: Шишкова В.Н. Психоэмоциональное состояние пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями: важные аспекты терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(13):256–262. <https://doi.org/10.21518/ms2023-230>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psycho-emotional state of patients with chronic non-communicable diseases: important aspects of therapy

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

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

Psycho-emotional disorders such as depression and anxiety disorders are important modifiable risk factors for the development and complicated course of many common chronic non-communicable diseases. A particular feature of such comorbidity is the significant impact of psycho-emotional disorders on the motivation and adherence of patients to a healthy lifestyle and various therapy options, which increases the risks of complications and, as a consequence of this, the healthcare expenditures. The topicality of the issues of screening and management of psycho-emotional disorders in the general practitioner practice is caused, on the one hand, by high rate of these disorders in patients with chronic non-communicable diseases, deterioration in quality of life and an increase in adverse outcomes, and on the other hand, inadequate awareness of the possibilities to manage the psycho-emotional state of patients with comorbidities. The therapy for psycho-emotional disorders includes both drug and non-drug methods, however, the effectiveness of such therapy in relation to the clinical course and prognosis in patients with different comorbidities is not the same. This review presents the most common comorbidities of psycho-emotional disorders and somatic diseases in therapeutic practice. A buspirone and tofisopam therapy for psycho-emotional disorders in patients with various comorbidities was discussed. The efficacy and safety of tofisopam and buspirone have been studied in numerous studies in patients with chronic diseases and a wide range of anxiety disorders, including a long-term administration.

Keywords: psycho-emotional disorders, depression, anxiety disorders, chronic non-communicable diseases, comorbidity, tofisopam, buspirone

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий отмечается увеличение распространенности ухудшения психического здоровья у населения большинства стран мира, наиболее частыми являются психоэмоциональные расстройства аффективного спектра – депрессии и тревожные расстройства [1]. В России распространенность аффективных нарушений среди населения в целом составляет: 8,8% – депрессия и 18,1% – тревожные расстройства, однако среди пациентов с хроническими заболеваниями, обращающихся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные учреждения здравоохранения, частота встречаемости депрессии и тревожных расстройств в несколько раз выше и достигает 50% [2].

Исследовательский интерес к изучению взаимодействий между хроническими заболеваниями и психоэмоциональными расстройствами, в первую очередь депрессией и тревогой, значительно возрос за последние годы, учитывая их высокую распространенность у лиц, имеющих хотя бы одно хроническое заболевание по сравнению с теми, у кого нет ни одного такого заболевания [3]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, лица с хроническими заболеваниями значительно чаще страдают от депрессии и тревожных расстройств, что свидетельствует о значимости проблемы коморбидности хронических соматических заболеваний и психоэмоциональных нарушений [1]. В настоящее время высокая распространенность депрессии и тревожных расстройств наиболее часто регистрируется среди пациентов с такими хроническими патологиями, как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типа, хроническая болезнь почек (ХБП) и онкологические заболевания [3, 4].

Проведенные исследования показали, что психоэмоциональные расстройства могут увеличивать риск развития как хронических соматических патологий, так и их неблагоприятных исходов [5–8]. Кроме того, отмечено, что психоэмоциональные нарушения почти в 3 раза чаще встречаются у лиц с мультиморбидностью, т. е. наличием двух или более хронических соматических заболеваний, по сравнению с лицами без мультиморбидности или без хронических заболеваний [9, 10].

Соматические заболевания и психоэмоциональные нарушения могут развиваться независимо или быть взаимосвязанными на разных этапах своего формирования и прогрессирования. Важные психологические аспекты такой коморбидности заключаются в том, что пациенты могут неохотно признавать наличие психоэмоциональных нарушений или даже не осознавать их наличие ввиду перекрывающихся физических симптомов тревоги

или депрессии с имеющимися соматическими заболеваниями [3, 4]. Принимая во внимание тот факт, что психоэмоциональные нарушения являются частым осложнением хронических соматических заболеваний, их негативное воздействие на течение болезни может реализовываться через влияние на самоконтроль и приверженность к терапии. Наблюдательные исследования показали, что мультиморбидность часто предшествует развитию психоэмоциональных нарушений – депрессии и тревожных расстройств, что можно объяснить такими факторами, как хроническая боль, слабость, тяжесть симптомов соматических заболеваний и значимые функциональные нарушения [10].

Рассмотрим наиболее частые варианты коморбидности психоэмоциональных нарушений и соматических заболеваний в терапевтической практике.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Депрессия и тревожные расстройства являются частыми коморбидными состояниями у пациентов с ХОБЛ, но их влияние на основные показатели здоровья у данной группы пациентов до настоящего времени остается плохо изученным [7, 11]. Показано, что психоэмоциональные нарушения могут увеличивать риск обострения ХОБЛ и госпитализаций, что требует дополнительного изучения с целью уточнения механизмов взаимосвязи. Также было показано, что депрессия и тревожные расстройства при обострении ХОБЛ связаны между собой, при этом влияние тревожных расстройств больше ассоциировано с течением острой фазы ХОБЛ, а на клинические проявления депрессии влияет частота госпитализаций [12].

Описано значимое влияние психоэмоциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ на приверженность терапии. Согласно данным исследований, почти половина пациентов с ХОБЛ не соблюдают назначенное лечение и сообщают о тревоге и депрессии как о сопутствующих заболеваниях, что приводит к более высокой частоте обострений, госпитализаций и худшим клиническим исходам. При этом была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь между депрессией, тревогой и приверженностью к терапии у пациентов с ХОБЛ. Однако в случае присоединения эффективного лечения психоэмоциональных нарушений отмечалось снижение риска госпитализации пациентов с ХОБЛ ввиду возрастания приверженности к терапии поддерживающими дозами ингаляционных препаратов [13].

В крупном когортном национальном исследовании было отмечено увеличение распространенности психоэмоциональных нарушений (депрессии и (или) трево-

жных расстройств) с 5 до 21,3% в течение 2 лет с момента диагностирования ХОБЛ, в то время как распространенность данных нарушений в контрольной популяции за тот же период увеличилась незначительно – с 2,8 до 4,1% [14]. Тревожные расстройства и депрессия, наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом, остеопорозом и раком легких, вошли в список коморбидных заболеваний, связанных с увеличением числа тяжелых обострений ХОБЛ. Еще одним тревожным открытием стала связь депрессии с повышенной смертностью у пациентов с ХОБЛ [14]. Проведенные исследования продемонстрировали негативное влияние психоэмоциональных расстройств на прогноз пациентов с ХОБЛ, связанный со снижением приверженности к лечению и уменьшением физической активности в сочетании с общим падением качества жизни, что, в свою очередь, может являться причиной частых тяжелых обострений, требующих госпитализации и приводящих к увеличению смертности [15].

Несмотря на данные, свидетельствующие о высокой распространенности и чрезвычайно негативном влиянии психоэмоциональных нарушений на течение ХОБЛ, в настоящее время проведено очень мало клинических исследований с применением как фармакологических, так и психологических методов лечения депрессии и тревожных расстройств у пациентов с ХОБЛ.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Примерно 1/3 пациентов с СД 1-го и 2-го типа испытывают клинически значимые симптомы эмоционального дистресса, начиная с проблем адаптации и заканчивая более распространенными психоэмоциональными нарушениями, включая тревогу, депрессию и расстройства пищевого поведения [5, 16–24]. Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с СД 1-го и 2-го типа в 2 раза повышен риск развития клинической депрессии и тяжелых тревожных расстройств по сравнению с населением в целом [17–20]. Развитие таких коморбидных состояний, как большое депрессивное расстройство и (или) генерализованное тревожное расстройство, ассоциировано с инвалидностью у больных СД [21]. У женщин с СД 2-го типа на ранних сроках беременности симптомы тревоги и (или) депрессии выявляются в 40% случаев, что негативно влияет на достижение оптимального контроля гликемии на поздних сроках беременности [22]. В метаанализе, включившем 43 рандомизированных контролируемых исследования, изучавших результаты медикаментозного и немедикаментозного лечения депрессии у 3543 пациентов с СД, было показано положительное влияние применяемых методов лечения при коморбидной депрессии, однако данная терапия не приводила к улучшению гликемического контроля [23]. Данные, полученные в систематическом обзоре, подтвердили минимальный клинический эффект от методов психотерапии психоэмоциональных наруше-

ний в улучшении контроля за уровнем гликированного гемоглобина у взрослых с СД 1-го и 2-го типа [24].

Таким образом, психоэмоциональные нарушения, такие как тревожные расстройства и депрессия, широко распространены у пациентов с СД и могут быть эффективно скорректированы с помощью как психофармакотерапии, так и немедикаментозных методов, однако результаты влияния данной терапии на гликемический контроль весьма скромные, а возможность прогностического воздействия не известна.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Распространенность депрессии и тревожных расстройств у пациентов с ХБП возрастает от I к V стадии заболевания и составляет от 21 до 39%, а для перенесших трансплантацию почки – 25,7%. Таким образом, психоэмоциональные расстройства развиваются примерно у 1/4 взрослых пациентов с ХБП вне зависимости от причины почечной патологии [6, 25, 26].

Пациенты с ХБП, страдающие депрессией, имеют низкое качество жизни, высокую частоту госпитализаций и более низкую продолжительность жизни, чем пациенты без депрессии. Однако применение антидепрессантов, эффективных в популяции в целом, не изучено у пациентов с ХБП, в том числе в отношении исходов [26]. Изменение фармакокинетических параметров многих препаратов, применяемых для лечения психоэмоциональных нарушений, требует коррекции доз у пациентов с ХБП. Так, при ХБП III–V стадии необходимо снизить дозы селегилина, amitриптилина, венлафаксина, десвенлафаксина, милнаципра, бупропиона, ребоксетина, тианептина и многих других активно применяемых в психофармакотерапии препаратов. С другой стороны, доказательств эффективности терапии антидепрессантами, по сравнению с плацебо, у пациентов с ХБП III–V стадии и коморбидными психоэмоциональными нарушениями в настоящее время недостаточно [27]. Более того, существующие данные свидетельствуют о том, что у части пациентов с ХБП V стадии антидепрессанты могут приносить больше вреда, чем пользы, поэтому целесообразно проведение исследований по оценке селективной отмены данной терапии [28]. Таким образом, для изучения возможного влияния психофармакотерапии на состояние и прогноз пациентов с ХБП и коморбидными психоэмоциональными нарушениями требуется проведение хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены высокому риску развития психоэмоциональных нарушений в сочетании с низким качеством жизни, связанным с состоянием здоровья. Около 42,7 и 24,8% пациентов с онкологическими заболеваниями чувствуют тревогу и депрессию соответственно, и только около 15,5%

из них принимают лекарства для лечения данных состояний [8, 29]. Распространенность депрессии у онкологических больных колеблется от 8 до 24% и зависит от типа рака и этапа лечения. Распространенность депрессии различается у пациентов с разными видами рака: от 3% у больных раком легкого до 31% – раком пищеварительного тракта. Также распространенность депрессии достигает максимума (14–27%) во время активного лечения [30]. Исследования показали, что клинически выраженные депрессия и тревога связаны с более высокой заболеваемостью раком и более низкой выживаемостью при данном заболевании. Психологический дистресс (симптомы субклинической депрессии и тревоги) связан с более высокой смертностью от рака и более низкой выживаемостью при данном заболевании, но не с увеличением заболеваемости им. В целом по данным исследований депрессия и тревожные расстройства связаны с повышенным риском развития рака легких, молочной железы, полости рта, предстательной железы и кожных покровов, а также с более высоким риском смерти от рака легких, мочевого пузыря, молочной железы, прямой кишки, кровеносной системы, почек и предстательной железы, а также с повышенным риском смерти от любых причин у больных раком легких [31]. Было показано, что ранние психотерапевтические вмешательства, такие как психотерапия и отпускаемые по рецепту лекарства, могут положительно повлиять на психическое благополучие и качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями [31].

Таким образом, данные современных исследований дают возможность предположить, что психоэмоциональные нарушения, такие как депрессия и тревожные расстройства, могут играть этиологическую роль и оказывать влияние на прогноз у пациентов с онкологическими заболеваниями. Раннее выявление и эффективное лечение депрессии и тревожных расстройств у онкологических больных, а также населения в целом могут иметь важное значение как для общественного здравоохранения, так и для клинической практики.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее хорошо изучена взаимосвязь психоэмоциональных нарушений и ССЗ. Депрессия и тревожные расстройства связаны с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС), повторной госпитализацией и смертью независимо от традиционных факторов риска [32–35].

С депрессией чаще всего ассоциированы атеросклеротические ССЗ [35], что предвещает неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Каждый пятый пациент с ИБС или ХСН страдает депрессией [34, 36]. Пациенты с ССЗ и депрессией подвержены повышенному риску повторных СССР и смертности. У пациентов с депрессией и острым коронарным синдромом (ОКС) в 2 раза увеличивается риск серьезных СССР в будущем. Высокий уровень депрессии ассоциируется с ранее перенесенным инсультом у мужчин и мультиморбидностью (более 3 хро-

нических заболеваний) у женщин. Депрессия почти в 2 раза увеличивает риск возникновения ИБС, в 1,4 раза – риск инсульта и в 1,2 раза – общую смертность [35–38]. Особенно негативно депрессия влияет на сердечно-сосудистый прогноз после ОКС [38]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, женщины с субклинической или клинически выраженной депрессией умирали в 2,2 и 2,4 раза чаще, а мужчины с субклинической или клинически выраженной клинической депрессией – чаще в 1,5 раза [39]. Клиническая депрессия увеличивает риск комбинированных смертельных и несмертельных исходов у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС в 1,6 раза, риск смерти от ССЗ – в 1,6 раза и риск смерти от всех причин – в 1,8 раза [40]. У лиц пожилого возраста усиление депрессивных симптомов связано со смертностью от всех причин. Депрессия связана с привычками, негативно влияющими на здоровье (курение, гиподинамия, нерациональное питание и т. д.) и ассоциирована со снижением приверженности к лечению [41].

Тревожные расстройства также широко распространены среди различных групп населения России и составляют по данным исследования ЭССЕ-РФ 18,1% (мужчины – 10,9%, женщины – 22,7%) [2]. Тревожные расстройства в течение жизни развиваются почти у 1/4 популяции, а симптомы патологической тревоги выявляются у 30–40% пациентов, обращающихся к врачам общей практики [38]. Тревожные состояния являются независимыми факторами риска ИБС, кардиальных осложнений и смерти вследствие ОКС. Показана значимая связь тревожных расстройств и риска развития ОКС. Тревожные расстройства увеличивают риск возникновения и развития ССЗ, особенно в мужской популяции, и представляют прогностический риск для последующих серьезных неблагоприятных коронарных событий у лиц с ССЗ (ОКС, ХСН, коронарной реваскуляризации и инсульта) [2, 3, 42].

В отношении немедикаментозной коррекции показано, что обучение управлению стрессом, контролируемая физическая активность, применение техник релаксации, когнитивно-поведенческая терапия и психотерапевтическое вмешательство (групповое и индивидуальное) способствуют снижению выраженности стресса, напряжения, тревожных и депрессивных симптомов, улучшению общего самочувствия и эмоционального фона, а также характеризуются улучшением результатов лечения ССЗ и снижением смертности от всех причин [2, 3, 43].

Терапия психоэмоциональных нарушений включает применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые у пациентов с ИБС снижают частоту повторной госпитализации и смертность от всех причин [44]. Однако для пациентов с ХСН использование любых антидепрессантов связано с повышенным риском сердечной и общей смертности [45]. Применение психофармакотерапии (антидепрессанты, нейролептики) может быть связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти, поэтому пациентам с ССЗ и тяжелыми психоэмоциональными расстройствами необходимо курировать совместно с психиатрами, обсуждая возможность безопасного лечения [45, 46].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время для врачей-интернистов доступны алгоритмы ведения коморбидных пациентов с тревожными расстройствами, включающие применение лекарственных средств, обладающих благоприятным профилем безопасности [47]. Так, одними из препаратов выбора, представленным в алгоритмах, являются тофизопам (Грандаксин) и буспирон (Спитомин).

Тофизопам – производное бензодиазепина, которое имеет иное расположение нитрогенной группы, что определяет ряд его специфических характеристик: к нему не развивается физическая зависимость, отсутствуют седативный и миорелаксирующий эффекты, он не нарушает интеллектуальную деятельность, не потенцирует действие алкоголя, но при этом обладает легким стимулирующим эффектом. В клинических ситуациях, когда необходимо купировать состояние тревоги у пациента, не вызвав при этом значительной седации, назначают дневные транквилизаторы, которые не вызывают сонливости и нарушения когнитивного функционирования. Тофизопам – типичный дневной транквилизатор, и поэтому он может применяться у пациентов, продолжающих выполнять свои профессиональные обязанности. Также тофизопам обладает мощным вегетостабилизирующим эффектом, в связи с чем широко применяется для лечения психовегетативного синдрома [48]. Взрослым обычно назначают по 50–100 мг (1–2 таблетки) 1–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 300 мг, длительность терапии составляет от 4 до 12 нед., т. е., в отличие от обычных транквилизаторов, возможно длительное применение. Следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность тофизопам к настоящему времени хорошо изучены у пациентов с различными хроническими заболеваниями, в том числе с тяжелыми ССЗ, которые часто сочетаются с тревогой, – ИБС, ХСН, ОКС [49, 50]. Опубликованный обзор клинических исследований также свидетельствует об успешном применении тофизопам в терапии тревоги у больных ИБС, особенно при наличии атипичных болей в области сердца, а также у пациентов с нарушениями сердечного ритма и соматовегетативной симптоматикой [48]. Из других распространенных хронических соматических болезней можно отметить благоприятный эффект тофизопам у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмой [48]. Во всех исследованиях была отмечена не только положительная динамика в нормализации психоэмоционального состояния, но и значимая редукция основных проявлений тревоги.

Второй небензодиазепиновый анксиолитик с антидепрессивным эффектом – буспирон (Спитомин) – обладает высокой аффинностью к пре- и постсинаптическим серотониновым рецепторам подтипа 5-HT_{1A}, действуя в качестве серотонинового регулятора, а также блокирует пре- и постсинаптические D₂ (D₃) дофаминовые рецепторы, повышая скорость возбуждения дофаминовых нейронов, т. е. препарат модулирует работу серотонинергической и дофаминергической систем [4, 51]. Буспирон не оказывает отрицательного влияния на психомоторные функции,

не вызывает привыкания, лекарственной зависимости и синдрома отмены, не потенцирует действие алкоголя. Поскольку механизм действия буспирона не включает взаимодействие с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (как бензодиазепины и барбитураты), он не обладает снотворным, противосудорожным и миорелаксирующим эффектами, не вызывает сонливости, вялости, заторможенности, апатии, не приводит к развитию смазанности речи, нарушений походки, повышения риска падений и переломов вследствие миорелаксации. В отличие от других небензодиазепиновых анксиолитиков, например гидроксизина, буспирон не обладает М-холинолитическими и H₁-гистаминоблокирующими свойствами, поэтому его применение не ассоциировано в значительной степени с развитием сухости во рту, пареза аккомодации глаз, запоров и других антихолинергических побочных эффектов. Побочные эффекты при применении буспирона возникают редко, препарат обычно хорошо переносится [4, 52].

Согласно результатам множества клинических исследований, буспирон показал хороший эффект в терапии генерализованного и других тревожных расстройств, а также в лечении депрессии в комбинации с СИОЗС (способствует усилению действия СИОЗС и снятию их побочных эффектов, например сексуальных расстройств) [52]. Буспирон обладает выраженным анксиолитическим действием, сопоставимым по силе эффекта с терапией бензодиазепинами (но разнесенным по времени) и характеризующимся уменьшением как психического, так и соматического, в том числе вегетативного, компонента тревоги, но без развития привыкания. Следует отметить, что противотревожный эффект буспирона развивается постепенно и проявляется через 7–14 суток, достигая максимума через 4 нед. постоянного приема. Поэтому пациентам с очень высоким уровнем тревожности, выраженными вегетативными нарушениями, беспокойством, бессонницей, возбуждением, которым нужен очень быстрый анксиолитический, вегетостабилизирующий и седативный эффект, рекомендуется в начале терапии одновременно с буспионом применять быстродействующие анксиолитики и вегетостабилизирующие препараты (например, тофизопам) с их последующим постепенным снижением и отменой ко времени ожидаемого развертывания анксиолитического эффекта буспирона [51]. Буспирон взрослым назначается по 5 мг 3 раза в сутки, далее при необходимости дозу увеличивают на 5 мг в сутки через каждые 2–3 дня до достижения желаемого эффекта. Средние терапевтические дозы, применявшиеся в клинических исследованиях, – 20–40 мг в сутки. Максимальная суточная доза – 60 мг/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность оценки взаимосвязи между психоэмоциональными расстройствами и хроническими соматическими заболеваниями на разных этапах их формирования и развития, а также их способность влиять на прогноз пациентов с данной коморбидностью формирует стойкое

убеждение в необходимости более подробного изучения данных вопросов с привлечением специалистов в области как внутренних заболеваний, так и психических процессов. Рекомендации для будущих исследований должны включать изучение причинно-следственных связей и механизмов, объясняющих функциональное взаимодействие между тревогой, депрессией и течением хронических соматических заболеваний, а также разработку комплексного систематического подхода к терапии дан-

ных состояний. Современные аспекты коррекции психоэмоциональных состояний включают применение надежных лекарственных средств, например таких, как тофизопам (Грандаксин) и бупиرون (Спитомин), что представляет собой ключевой элемент эффективной стратегии ведения коморбидных пациентов.



Поступила / Received 31.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2023

Принята в печать / Accepted 27.06.2023

Список литературы / References

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7).
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation: National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
- Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
- Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3526. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
Shishkova V.N., Dranitsyna Yu.G., Drapkina O.M. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3526. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>.
- Tong A., Wang X., Li F., Xu F., Li Q., Zhang F. Risk of depressive symptoms associated with impaired glucose metabolism, newly diagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Acta Diabetol*. 2016;53(4):589–598. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0845-1>.
- Palmer S., Vecchio M., Craig J.C., Tonelli M., Johnson D.W., Nicolucci A. et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int*. 2013;84(1):179–191. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.77>.
- Xiao T., Qiu H., Chen Y., Zhou X., Wu K., Ruan X., Wang N., Fu C. Prevalence of anxiety and depression symptoms and their associated factors in mild COPD patients from community settings, Shanghai, China: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):89. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1671-5>.
- Kreber A.M., Buffart L.M., Kleijn G., Riepma I.C., de Bree R., Leemans C.R. et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014;23(2):121–130. <https://doi.org/10.1002/pon.3409>.
- Read J.R., Sharpe L., Modini M., Dear B.F. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;221:36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.009>.
- Ronaldson A., Arias de la Torre J., Prina M., Armstrong D., Das-Munshi J., Hatch S. et al. Associations between physical multimorbidity patterns and common mental health disorders in middle-aged adults: A prospective analysis using data from the UK Biobank. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;8:100149. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100149>.
- Long J., Ouyang Y., Duan H., Xiang Z., Ma H., Ju M., Sun D. Multiple Factor Analysis of Depression and/or Anxiety in Patients with Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1449–1464. <https://doi.org/10.2147/COPD.S245842>.
- Wen-Tao D., Xue-Xiu C., Zun-Jiang C., Wei C., Cheng-Feng P., Xing-Ken F. The Relationship Between Hospitalization Frequency of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Anxiety and Depression. *Front Genet*. 2022;13:817727. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.817727>.
- Volpato E., Toniolo S., Pagnini F., Banfi P. The Relationship Between Anxiety, Depression and Treatment Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2001–2021. <https://doi.org/10.2147/COPD.S313841>.
- Ställberg B., Janson C., Larsson K., Johansson G., Kostikas K., Gruenberger J.B. et al. Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients. *NPI Prim Care Respir Med*. 2018;28(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0101-y>.
- Zareifopoulos N., Bellou A., Spiropoulou A., Spiropoulos K. Prevalence, Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *COPD*. 2019;16(5-6):406–417. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1679102>.
- Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T., Snoek F.J., Matthews D.R., Skovlund S.E. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med*. 2005;22(10):1379–1385. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01644.x>.
- Perrin N.E., Davies M.J., Robertson N., Snoek F.J., Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(11):1508–1520. <https://doi.org/10.1111/dme.13448>.
- Mezuk B., Eaton W.W., Albrecht S., Golden S.H. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2383–2390. <https://doi.org/10.2337/dc08-0985>.
- Barnard K.D., Skinner T.C., Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabet Med*. 2006;23(4):445–448. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01814.x>.
- Huang C.J., Hsieh H.M., Tu H.P., Jiang H.J., Wang P.W., Lin C.H. Generalized anxiety disorder in type 2 diabetes mellitus: prevalence and clinical characteristics. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(6):621–629. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0605>.
- Deschênes S.S., Burns R.J., Schmitz N. Associations between diabetes, major depressive disorder and generalized anxiety disorder comorbidity, and disability: findings from the 2012 Canadian Community Health Survey – Mental Health (CCHS-MH). *J Psychosom Res*. 2015;78(2):137–142. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.11.023>.
- Ásbjörnsdóttir B., Vestgaard M., Do N.C., Ringholm L., Andersen L.L.T., Jensen D.M. et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in pregnant women with type 2 diabetes and the impact on glycaemic control. *Diabet Med*. 2021;38(3):e14506. <https://doi.org/10.1111/dme.14506>.
- Van der Feltz-Cornelis C., Allen S.F., Holt R.I.G., Roberts R., Nouwen A., Sartorius N. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2021;11(2):e01981. <https://doi.org/10.1002/brb3.1981>.
- Winkley K., Upsher R., Stahl D., Pollard D., Kaser A., Brennan A. et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2020;24(28):1–232. <https://doi.org/10.3310/hta24280>.
- Palmer S., Vecchio M., Craig J.C., Tonelli M., Johnson D.W., Nicolucci A. et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int*. 2013;84(1):179–191. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.77>.
- Stasiak C.E., Bazan K.S., Kuss R.S., Schuinski A.F., Baroni G. Prevalence of anxiety and depression and its comorbidities in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Bras Nefrol*. 2014;36(3):325–331. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140047>.
- Nagler E.V., Webster A.C., Vanholder R., Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3–5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal

- Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3736–3745. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs295>.
28. Chilcot J, Farrington K. The Case for Selective Withdrawal of Antidepressants in Patients with Advanced Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(7):1339–1340. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019030308>.
 29. Wasteson E. Mood disorders in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):114–115. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70007-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70007-9).
 30. Krebber A.M., Buffart L.M., Kleijn G., Riepma I.C., de Bree R., Leemans C.R. et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014;23(2):121–130. <https://doi.org/10.1002/pon.3409>.
 31. Wang Y.H., Li J.Q., Shi J.F., Que J.Y., Liu J.J., Lappin J.M. et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1487–1499. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0595-x>.
 32. Celano C.M., Millstein R.A., Bedoya C.A., Healy B.C., Roest A.M., Huffman J.C. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;170(6):1105–1115. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.013>.
 33. Шишкова В.Н., Устарбекова Д.Б., Шишков В.А., Имамгаязова К.Э., Капустина Л.А. Психозомоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*. 2022;(1):44–49. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>.
Shishkova V.N., Ustarbekova D.B., Shishkov V.A., Imamgayazova K.E., Kapustina L.A. Psychoemotional disorders in patients with chronic heart failure. *Therapy*. 2022;(1):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>.
 34. Шишкова В.Н. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса. *Медицинский совет*. 2023;(3):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
Shishkova V.N. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress. *Meditinskiy Sovet*. 2023;(3):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.
 35. Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M. et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1687–1696. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913>.
 36. Daskalopoulou M., George J., Walters K., Osborn D.P., Batty G.D., Stogiannis D. et al. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153838>.
 37. Peters A., McEwen B.S. Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:139–150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.001>.
 38. Albus C., Waller C., Fritzsche K., Gunold H., Haass M., Hamann B. et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1175–1196. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>.
 39. Smyth A., O'Donnell M., Lamelas P., Teo K., Rangarajan S., Yusuf S. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction: The INTERHEART Study. *Circulation*. 2016;134(15):1059–1067. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142>.
 40. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3009. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3009>.
Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Makarova Yu.K., Yarovaia E.B., Balanova Yu.A., Imayeva A.E. et al. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3009. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3009>.
 41. Moise N., Khodnava Y., Jannat-Khah D.P., Richman J., Davidson K.W., Kronish I.M. et al. Observational study of the differential impact of time-varying depressive symptoms on all-cause and cause-specific mortality by health status in community-dwelling adults: the REGARDS study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e017385. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017385>.
 42. Ye S., Muntner P., Shimbo D., Judd S.E., Richman J., Davidson K.W., Safford M.M. Behavioral mechanisms, elevated depressive symptoms, and the risk for myocardial infarction or death in individuals with coronary heart disease: the REGARDS (Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):622–630. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.058>.
 43. Tully P.J., Cosh S.M., Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2014;77(6):439–448. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.10.001>.
 44. Thompson D.R., Ski C.F. Psychosocial interventions in cardiovascular disease – what are they? *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):916–917. <https://doi.org/10.1177/2047487313494031>.
 45. Pizzi C., Rutjes A.W., Costa G.M., Fontana F., Mezzetti A., Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(7):972–979. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.017>.
 46. He W., Zhou Y., Ma J., Wei B., Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020;25(6):919–926. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09850-w>.
 47. Honkola J., Hookana E., Malinen S., Kaikkonen K.S., Junttila M.J., Isohanni M. et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*. 2012;33(6):745–751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr368>.
 48. Шишкова В.Н. Стратегия ведения и профилактики психозомоциональных нарушений в практике терапевта. *Медицинский совет*. 2023;(6):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
Shishkova V.N. Strategy for the management and prevention of psychoemotional disorders in the GP's practice. *Meditinskiy Sovet*. 2023;(6):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-077>.
 49. Стаценко М.Е., Говоруха О.А. Влияние Грандаксина на показатели качества жизни и темп реабилитации больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Лекарственный вестник*. 2004;(2):23–28. Режим доступа: <http://attic.volgmed.ru/publishing/lv/s/2004/2/lv-2004-2-023.pdf>.
Statsenko M.E., Govorukha O.A. The effect of grandaxin on the quality of life and the rate of rehabilitation of patients with heart failure who have suffered a myocardial infarction. *Lekarstvennyi Vestnik*. 2004;(2):23–28. (In Russ.) Available at: <http://attic.volgmed.ru/publishing/lv/s/2004/2/lv-2004-2-023.pdf>.
 50. Кулешова Э.В. Применение тофизопама (грандаксина) для лечения больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(5):53–55. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8089/>.
Kuleshova E.V. The use of tofizopam (grandaxin) for the treatment of patients with coronary heart disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2000;9(5):53–55. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8089/>.
 51. Левин О.С. Применение буспиона в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):83–87. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154183-87>.
Levin O.S. The use of buspirone in clinical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(4):83–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154183-87>.
 52. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Буспирон в практике врача-психиатра: только ли анксиолитик? *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(5):32–52. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2017/buspiron_v_praktike_vracha_psikhiatra_tolko_li_anksiolitik/.
Bykov Yu.V., Bekker R.A. Buspiron in the practice of a psychiatrist: is it only an anxiolytic? *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2017;19(5):32–52. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-05-2017/buspiron_v_praktike_vracha_psikhiatra_tolko_li_anksiolitik/.

Информация об авторе:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психозомоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10; veronika-1306@mail.ru

Information about the author:

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

Коэнзим Q: пищевые источники, адекватные и клинически эффективные дозы

В.М. Коденцова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>, kodentsova@ion.ru

Д.В. Рисник², <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>, biant3@mail.ru

В.А. Саркисян¹, <https://orcid.org/0000-0002-5911-610X>, sarkisyan@ion.ru

Ю.В. Фролова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6065-2244>, himic14@mail.ru

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

Резюме

Коэнзим Q (CoQ) играет ключевую роль в биоэнергетике клетки, не только поступает с пищей, но и синтезируется в организме. Эндогенный синтез CoQ уменьшается с возрастом, при приеме статинов, при сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и других заболеваниях. В связи с этим разрабатываются специализированные пищевые продукты (СПП), обогащенные CoQ. Цель обзора – сопоставить разрешенные для применения в составе БАД к пище и СПП дозы CoQ с дозами, обеспечивающими клинический эффект. Обзор литературы осуществляли по базам данных РИНЦ, Pubmed и в системах Google Scholar, ReserchGate по ключевым словам «убихинон», «коэнзим Q10». Количество CoQ, содержащегося в СПП, устанавливается отечественными нормативными документами, исходя из адекватного уровня суточного потребления для взрослых (30 мг) и верхнего допустимого уровня потребления в составе СПП и БАД к пище – 100 мг/сут. Реально используемые дозы CoQ варьируют в диапазоне от 60 до 500 мг/сут. Описаны различные способы повышения биодоступности CoQ. При приеме CoQ пациентами наблюдается U-образная зависимость доза–эффект, эффективная доза, значительно снижающая систолическое артериальное давление, уровень глюкозы и инсулина натощак, степень гликирования гемоглобина, гликемический тест HOMA-IR находится в диапазоне 100–200 мг/сут. Улучшение антиоксидантного статуса и снижение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови спортсменов обеспечивают дозы CoQ 60–300 мг/сут, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца дозы 100–150 мг/сут. Клинически эффективные дозы CoQ (100–200 мг/сут) при применении в течение не менее 12 недель соответствуют или в 1,5–2 раза превышают верхний допустимый уровень потребления в составе СПП и БАД. Включение CoQ в СПП диетического лечебного питания в количестве, не достигающем доз, проявляющих эффективность при определенной патологии, не позволяет достичь ожидаемого результата. Возможным способом решения проблемы являются увеличение допустимых уровней потребления CoQ в СПП, а также повышение биодоступности CoQ в составе эмульсий, липосом, фитосом и олеогелей.

Ключевые слова: специализированные пищевые продукты, олеогели, биодоступность, биологически активные добавки к пище, клиническая эффективность

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-16-00113).

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В., Саркисян В.А., Фролова Ю.В. Коэнзим Q: пищевые источники, адекватные и клинически эффективные дозы. *Медицинский совет.* 2023;17(13):264–272. <https://doi.org/10.21518/ms2023-148>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Coenzyme Q: food sources, adequate and clinically effective doses

Vera M. Kodentsova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>, kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik², <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>, biant3@mail.ru

Varuzhan A. Sarkisyan¹, <https://orcid.org/0000-0002-5911-610X>, sarkisyan@ion.ru

Yuliya V. Frolova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6065-2244>, himic14@mail.ru

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Coenzyme Q (CoQ) plays a key role in cell bioenergetics; it is not only supplied with food, but also synthesized in the body. Endogenous CoQ synthesis decreases with age, with statin use, with cardiovascular, neurodegenerative, and other diseases. In this regard, specialized food products (SFP) enriched with CoQ are being developed. Aim of the review – compare the CoQ doses allowed for use as part of dietary supplements and SFP with doses that provide a clinical effect. Literature review was carried out using the RSCI, Pubmed databases and Google Scholar, ReserchGate systems for the keywords “ubiquinone”, “coenzyme Q10”. The amount of CoQ contained in SFP is set by domestic regulatory documents based on an adequate daily intake for adults (30 mg) and the upper allowable intake level as part of SFP and dietary supplements – 100 mg/day. Actually used doses of CoQ range from

60 to 500 mg/day. Various ways to increase the bioavailability of CoQ have been described. When patients take CoQ, a U-shaped dose-effect relationship is observed, an effective dose that significantly reduces systolic blood pressure, fasting glucose and insulin levels, the degree of hemoglobin glycation, the HOMA-IR glycemic test is in the range of 100–200 mg / day. An improvement in the antioxidant status and a decrease of pro-inflammatory cytokines concentration in the blood plasma of athletes is provided by CoQ doses of 60–300 mg/day, in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease, doses of 100–150 mg/day. Clinically effective doses of CoQ (100–200 mg/day) when used for at least 12 weeks correspond to or are 1.5–2 times higher than the upper allowable consumption level in the composition of SFP and dietary supplements. The inclusion of CoQ in the dietary therapeutic SFP in an amount that does not reach doses that are effective in a certain pathology does not achieve the expected result. A possible way to solve the problem is to increase the acceptable levels of consumption of CoQ in SFP, as well as increasing the bioavailability of CoQ in the composition of emulsions, liposomes, phytosomes and oleogels.

Keywords: specialized food products, oleogels, bioavailability, biologically active food supplements, clinical efficacy

Acknowledgement. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project no. 19-16-00113).

For citation: Kodentsova V.M., Risnik D.V., Sarkisyan V.A., Frolova Yu.V. Coenzyme Q: food sources, adequate and clinically effective doses. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):264–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-148>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Коэнзим Q (CoQ), или убихинон, относится к витаминоподобным веществам, поскольку по ряду своих функций напоминает витамины, однако, в отличие от истинных витаминов, не только поступает с пищей, но и эндогенно синтезируется в организме. CoQ, выступая переносчиком электронов, является ключевым компонентом дыхательной цепи митохондрий, необходимым для образования АТФ. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что дефицит CoQ приводит к существенному снижению уровня макроэргических фосфатов (аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата) в кардиомиоцитах экспериментальных животных [1].

Митохондрии являются основным источником активных форм кислорода в клетке, и сами при этом очень восприимчивы к окислительному повреждению, для предотвращения этого воздействия в них содержатся антиоксидантные соединения и системы, одним из которых является присутствующий во всех мембранах CoQ [2]. CoQ, являясь окислительно-восстановительным переносчиком, участвующим в различных клеточных процессах, поддерживает непрерывные окислительно-восстановительные циклы.

Помимо биоэнергетической роли CoQ поддерживает соотношение $NAD^+ / NADH$ в цитозоле клеток, обладает антиоксидантными свойствами, участвует в восстановлении аскорбата, необходим для поддержания целостности и функций клеточных мембран, является компонентом липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что предполагает его потенциальную роль в профилактике атеросклероза [3]. CoQ выполняет протекторную функцию по отношению к ДНК и белкам [4].

CoQ содержится практически во всех органах и тканях человека. Максимальное содержание убихинона обнаружено в органах с наибольшими энергетическими потребностями – в сердце и печени. Максимальная концентрация обнаружена в сердце (132 нмоль/г), уменьшение происходит в ряду почки > печень > мышцы (140–580 нмоль/г белка) > мозг > легкие > плазма

крови [5]. Содержание CoQ в плазме крови колеблется от 0,40 до 1,9 мкмоль/л (0,34–1,65 мкг/мл) [6] или 101–265 мкмоль CoQ / моль холестерина [7]. Доля CoQ, транспортируемого ЛПНП, составляет $58 \pm 10\%$, количество переносимого ЛПВП – $26 \pm 8\%$ [4]. Концентрацию CoQ в плазме крови предлагается нормализовать по уровню холестерина или фракции ЛПНП [3]. Концентрации CoQ в сыворотке крови и спермоплазме линейно коррелируют между собой, прием CoQ в дозах 30 и 100 мг в день приводил к увеличению его концентрации в 1,47 раза в сыворотке крови и 2,16 раза в сперме [8]. Линейная зависимость между дозой CoQ и его концентрацией в сыворотке крови сохраняется вплоть до 2400 мг/сут, после чего достигается плато концентрации.

Снижение уровня CoQ в плазме крови наблюдается при сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях, бронхолегочных патологиях (астма), СПИДе, онкологических заболеваниях и связано с интенсивным образованием свободных радикалов [4, 5].

Цель обзора – сопоставление разрешенных для применения в составе БАД к пище и СПП доз CoQ с дозами, обеспечивающими клинический эффект. Обзор существующей по проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Pubmed, а также в системах Google Scholar, ReserchGate по ключевым словам «убихинон», «коэнзим Q10». Рассматривали исследования по применению CoQ только у людей.

ПОТРЕБЛЕНИЕ CoQ С ПИЩЕЙ

Согласно нормативной базе, адекватный уровень потребления CoQ для взрослых составляет 30 мг/сут¹, верхний допустимый уровень суточного потребления для взрослых в составе СПП профилактического и лечебного действия и БАД к пище – 100 мг/сут².

Данные о содержании в пищевых продуктах и оценке потребления CoQ с пищей немногочисленны (табл. 1).

¹ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. N 299. Режим доступа: https://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx.
² Там же.

Хотя CoQ содержится как в продуктах животного, так и растительного происхождения, продукты животного происхождения, как правило, содержат наибольшее количество CoQ [9–11]. По примерным оценкам с порцией большинства пищевых продуктов и блюд (за редким исключением) поступает менее 10% от его адекватного уровня потребления. Потери CoQ при жарке составляют 14–32%, при отваривании заметного разрушения не происходит [12].

В экономически развитых странах ежедневное поступление CoQ с пищей оценивается отдельными исследованиями в 3–10 мг, большей частью из мяса [3, 11, 13]. По другим данным, среднесуточное потребление CoQ с пищей у мужчин, проходящих лечение в центре фертильности, составило в среднем 19,2 мг (2,4–247,2 мг/сут).

● **Таблица 1.** Пищевые продукты – основные источники CoQ в рационе [9].

● **Table 1.** Food products are the primary dietary sources of CoQ [9]

Продукт	Масса порции	Содержание, мг
Свиное сердце жареное	85 г	17,0
Сардина	57 г	3,4
Соевое масло	2 ст. ложки (26 г)	2,6–3,0
Говядина жареная	85 г	2,6
Рапсовое масло	2 ст. ложки (26 г)	2,2
Сельдь, приготовленная на пару	85 г	1,9
Цыпленок жареный	85 г	1,8
Свинья отбивная жареная	85 г	1,7
Сельдь маринованная	57 г	1,5
Арахис	57 г	1,3
Шпинат свежий	½ чашки	1,0
Брокколи, приготовленная на пару	½ чашки	0,7
Тунец консервированный	57 г	0,5
Яйцо вареное	1 штука	0,1
Картофель отварной	250 г	0,06
Огурец	½ чашки	0,01

● **Таблица 2.** Содержание CoQ (M ± SD) в грудном молоке [16]

● **Table 2.** CoQ content (M ± SD) in breast milk [16]

Грудное молоко	Содержание, мкмоль/л
Молозиво	0,81 ± 0,06
Переходное молоко	0,75 ± 0,06
Зрелое молоко	0,54 ± 0,33

Основными продуктами-источниками CoQ были мясо и птица (27,3%), пищевые жиры (25,0%) и продукты, обжаренные в растительных маслах (22,3%) [8]. В рационе финского населения основными источниками CoQ служат мясо, птица, рыба и рапсовое масло [14]. Зерновые, фрукты и овощи вносят незначительный вклад в потребление CoQ.

СОДЕРЖАНИЕ CoQ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ

CoQ является естественным компонентом грудного молока (табл. 2). У детей на исключительно грудном вскармливании материнское молоко является единственным пищевым источником CoQ. Общая антиоксидантная способность молока коррелирует с содержанием не только токоферолов, но и CoQ [15].

Расчеты показывают, что при потреблении 800 мл зрелого молока ребенок получит примерно 0,4 мг убихинона. В грудном молоке матерей доношенных детей концентрация CoQ выше, чем в молоке матерей недоношенных детей [17]. По мере увеличения продолжительности лактации концентрация CoQ в грудном молоке уменьшается [17].

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА CoQ

В нормальных физиологических условиях потребность организма в CoQ в значительной мере обеспечивается эндогенным синтезом. Однако имеются состояния, при которых эндогенный синтез нарушается. Первичный дефицит CoQ, приводящий к снижению его уровней в тканях и встречающийся достаточно редко, обусловлен мутациями в генах, участвующих в многоступенчатом биосинтезе CoQ в организме. Способность организма синтезировать CoQ снижается с возрастом.

Гораздо чаще встречаются вторичные формы дефицита, обусловленные повышенной потребностью организма при некоторых заболеваниях или в результате снижения синтеза CoQ при дефиците некоторых пищевых веществ, в частности дефиците витамина B₆ – необходимого кофактора для биосинтеза CoQ. Как первичный, так и вторичный дефицит CoQ может повлиять на любую из многочисленных биологических функций CoQ и его связь с другими метаболическими путями.

Самые низкие концентрации CoQ отмечались у пациентов кардиологического профиля с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы: сахарный диабет, гипертиреоз, эндемический зоб, а также у пациентов с бронхолегочными патологиями [5]. Вторичный дефицит CoQ часто обнаруживается также при митохондриальных заболеваниях (кардиомиопатия или миопатия), заболеваниях головного мозга и эпилепсии, непереносимости физических нагрузок [3].

Профилактика сердечно-сосудистых рисков приемом статинов, блокирующих эндогенную выработку холестерина в печени путем ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы, также снижает синтез CoQ и, таким образом, приводит к истощению CoQ особенно у пожилых людей [3, 10].

Клинические проявления глубокого дефицита CoQ включают энцефаломиопатию, судороги, мозжечковую атксию, эпилепсию, нейросенсорную тугоухость, атрофию зрительного нерва или умственную отсталость, задержку роста и изолированную миопатию [6]. Мышечные проявления включают слабость, гипотонию, непереносимость физических нагрузок и миоглобинурию, основные проявления со стороны ЦНС включают атксию и общее нарушение функционирования ЦНС [18].

СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ CoQ

CoQ практически нерастворим в воде (из-за его высокой гидрофобности) и имеет относительно большую молекулярную массу (863,34 г/моль), что затрудняет его усвоение. Для повышения всасывания суточные дозы CoQ рекомендуется делить на несколько приемов.

На биодоступность CoQ влияют различные физиологические факторы: генетический фенотип, пол, возраст, состояние желудочно-кишечного тракта, состояние здоровья, способ введения и взаимодействие с пищей [3]. Например, всасывание CoQ, добавленного в суп мисо, приготовленный из ферментированной пасты на основе соевых бобов, риса, ячменя или пшеницы, увеличивалось в 1,5 раза по сравнению с включением CoQ в такой же дозе в молочный или прозрачный суп [14].

Для повышения биодоступности CoQ, улучшения стабильности и продления времени его циркуляции в крови используются разные подходы. Одной из первых успешных стратегий повышения биодоступности CoQ было использование эмульсионных систем [19]. Необходимость в приеме высоких доз CoQ увеличивает объем потребляемой эмульсии, что способствовало поиску альтернативных систем для повышения биодоступности CoQ. К ним относятся самонаноэмульгирующиеся системы доставки (SNEDDS) [20], липосомы [21], фитосомы [22, 23], олеогели [24–26] и др. [27]. С более подробной информацией можно ознакомиться в обзорах L. de Souza Guedes et al. и C.J. Pastor-Maldonado et al. [28, 29].

Усвоение CoQ из таблеток хуже, чем из гелевых и масляных матриц [30]. Сравнительные исследования показали, что биодоступность CoQ в виде сиропа после однократного приема в дозе 100 мг пожилыми людьми выше, чем из порошка CoQ в капсулах [31]. Биодоступность восстановленной формы (убихинол) в 6–10 раз выше, чем окисленного CoQ [7]. Однако эта форма CoQ не входит в список разрешенных для использования в составе СПП и БАД. Для повышения биодоступности CoQ используют также фитосомы, образующиеся при соосаждении с фосфатидилхолином, что повышает его растворимость [32]. Прием 150 мг CoQ в форме фитосом (эквивалентно 60 мг CoQ) в течение 2 нед. приводил к двукратному увеличению концентрации в плазме крови [32].

В настоящее время проводятся исследования возможности использования олеогелей в качестве носителей биологически активных веществ [33, 34], в том числе CoQ [24–26].

В исследовании N.E. Masotta et al. [24] было показано, что использование в составе олеогеля моностеарата сорбитана по сравнению с лецитином приводит к получению более устойчивого к окислению олеогеля, а также к более высокой стабильности CoQ в его составе в процессе хранения в течение 12 месяцев. Под действием сжимающих сил олеогели с моностеаратом сорбитана и CoQ демонстрировали пластическую деформацию без разрушения, что имитировало поведение деформации в ротовой полости, что может положительно сказываться на процессе глотания у людей с дисфагией и дефицитом CoQ. В дальнейших исследованиях [26] на здоровых самцах и самках крыс Sprague-Dawley и добровольцах была оценена острая токсичность и генотоксический риск для человека при употреблении олеогеля, содержащего CoQ, и было установлено отсутствие острой токсичности и генотоксического риска использования олеогеля, содержащего CoQ. Сравнительный анализ содержания CoQ в плазме крови добровольцев, получавших в течение 14 сут. однократно дозу CoQ в форме олеогеля, содержащего CoQ, и CoQ в твердой форме в желатиновых капсулах [25], показал, что при однократном приеме профиль изменения общей концентрации CoQ в течение 168 ч не зависел от формы приема CoQ. Однако при 14-дневном введении было выявлено, что при приеме олеогеля с CoQ концентрация CoQ в плазме крови увеличилась в 4,2 раза по сравнению с базальным уровнем, тогда как повышение концентрации CoQ в плазме крови добровольцев контрольной группы было значительно меньше (в 2,6 раза).

Таким образом, новые приемы доставки CoQ способны существенно повысить его биодоступность, что позволит достигать значимого эффекта при использовании более низких доз.

ДОЗОВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ CoQ

На сегодняшний день накопились сведения об использовании CoQ в питании спортсменов, а также пациентов разного профиля. В табл. 3 суммированы результаты оценки клинической эффективности CoQ и условия ее достижения.

Согласно результатам метаанализа 4 рандомизированных, двойных слепых, контролируемых исследований, содержащих обязательное определение CoQ в плазме крови, дозы CoQ в питании спортсменов варьируют от 70 до 300 мг/сут, продолжительность приема составила 3–12 сут, причем при приеме 150 мг/сут происходило двукратное увеличение уровня CoQ в плазме крови [7].

Показана причинно-следственная связь между статусом CoQ и антиоксидантной способностью крови. После приема в течение 12 нед. молодыми спортсменами (футбол и тхэквондо) по 300 мг CoQ его концентрация в плазме крови статистически значимо увеличилась с 0,53 до 1,06 мкмоль/л ($p < 0,05$), в расчете на холестерин с 0,13 до 0,27 мкмоль/моль, а уровень малонового диальдегида (МДА) эритроцитов, наоборот, стал значительно ниже ($p < 0,01$) по сравнению с группой, получавшей плацебо (3,6 против 4,1 нмоль/мг белка) [36].

● **Таблица 3.** Клиническая эффективность приема CoQ спортсменами и пациентами и условия ее достижения
● **Table 3.** Clinical efficacy of CoQ in athletes and patients, and conditions of its achievement

Заболевание / группа обследованных	Действующая суточная доза	Срок приема	Эффект
Спортсмены			
Здоровые спортсмены-юниоры	60 мг	4 нед.	Провоспалительные цитокины в плазме крови ↓ [35]
Здоровые спортсмены (19–20 лет)	300 мг	12 нед.	CoQ в плазме крови ↑, МДА эритроцитов ↓ [36]
Здоровые бегуны (50–65 лет)	100 мг (в форме фитосом)	30 сут.	CoQ в плазме крови ↑ в 2,2 раза, CoQ в мышцах ↑ на 22%, провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-α) в плазме крови ↓, МДА ↓, общая антиоксидантная способность после тренировки ↑ [37]
Спортсмены (метаанализ РКИ)	70 до 300 мг	3–12 нед.	CoQ в плазме крови ↑ [7]
Пациенты			
Хронические заболевания (метаанализ 9 РКИ)	60–500 мг	8–12 нед.	TNF-α ↓, IL-6 ↓ [38]
Здоровые и лица с высоким риском ССЗ (метаанализ 6 РКИ)	100–200 мг	3 мес.	Диастолическое артериальное давление =, ХС =, ХС ЛПВП =, триглицериды = [38]
ИБС, ХСН, инфаркт миокарда	2 мг на 1 кг массы тела или 100–300 мг (дробно утром и вечером)	1–6 мес.	Толерантность к физической нагрузке ↑, функциональный класс ↑, цианоз ↓, отеки ↓, субъективная оценка состояния ↑ [39]
ХСН	60 мг (водорастворимая форма по 2,0 мл)	3 мес.	Пройденная дистанция ↑, подвижность ↑, привычная повседневная деятельность ↑, показатели качества жизни ↑ [40]
Мигрень	400 мг	3 мес.	Частота, тяжесть и продолжительность приступов ↓ [18]
Рассеянный склероз	500 мг	12 нед.	TNF-α ↓, IL-6 ↓, МДА ↓ [18]
Заболевания, связанные с гипергликемией (метаанализ 40 РКИ)	100–200 мг	4 нед. – 6 мес.	Глюкоза натощак ↓, инсулин натощак ↓, HbA1c ↓, HOMA-IR ↓ [41]
ИБС и СД2 (метаанализ 34 РКИ)	100–150 мг	12 нед.	МДА ↓, общая антиоксидантная активность сыворотки крови ↑ [42]
Кардиометаболические заболевания с диабетом и дислипидемиями (метаанализ 26 РКИ)	100–200 мг	> 12 нед.	CoQ в плазме крови ↑, САД ↓ [43]
Синдром хронической усталости (метаанализ 13 РКИ)	60–500 мг	4–12 нед.	Симптомы ↓ [44]
Мужчины со сниженным сперматогенезом	200–600 мг	3–6,5 мес.	Концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов ↑ [8]

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, МДА – малоновый диальдегид, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, TNF-α – фактор некроза опухоли-α, IL-6 – интерлейкин-6, ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение, = – отсутствие изменений, HbA1c – гликированный гемоглобин, HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности.

Показано, что через 4 нед. приема спортсменами-юниорами CoQ в дозе 60 мг/сут происходит статистически значимое снижение концентрации в плазме крови цитокинов GM-CSF в 1,7 раза, IFN-γ в 5,2 раза, IL-18 на 30% и IL-6 на 13% [35].

По данным опросников, включение 60 мг CoQ в водорастворимой форме в состав комплексной терапии больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 1–3-го функционального класса в течение

12 нед. оказало существенное влияние на показатели качества жизни, достоверно улучшая физический и психологический компоненты здоровья [40].

По результатам метаанализа 34 плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований эффективной дозой CoQ для повышения общей антиоксидантной способности и уменьшения уровня МДА в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа является 100–150 мг/сут [42].

Согласно метаанализу 34 исследований (2427 участников с разными заболеваниями) по применению СоQ для улучшения гликемического контроля, в который были включены пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (3 исследования), сахарным диабетом (25 исследований), дислипидемией (6 исследований), ожирением (2 исследования), неалкогольной жировой болезнью печени ($n = 2$), синдромом поликистозных яичников (2 исследования) и др. (4 исследования), были использованы дозы от 100 до 900 мг, а продолжительность приема составляла 1–6 месяцев [41], был выявлен ряд закономерностей. Эффективность снижения уровня глюкозы, инсулина натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) была более выраженной при продолжительности приема ≥ 12 недель. Наилучшее влияние на уровень глюкозы в крови натощак обнаруживалось у пациентов с диабетом [41].

В ряде исследований отмечается, что при приеме СоQ наблюдается U-образная зависимость «доза–эффект», при этом эффективная доза, в значительной степени снижающая систолическое артериальное давление (САД), уровень глюкозы и инсулина натощак, уровень гликирования гемоглобина, HOMA-IR находится в диапазоне 100–200 мг/сут. [41, 43].

Метаанализ 13 рандомизированных клинических испытаний с участием как здоровых лиц, так и пациентов с хроническими заболеваниями показал, что увеличение суточной дозы СоQ (в диапазоне 60–500 мг) и продолжительность приема (4–12 нед.) коррелировали с более заметным снижением симптомов утомляемости [44].

Метаанализ 9 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 509 пациентов с хроническими заболеваниями показал, что прием СоQ (60–500 мг/сут в течение 8–12 недель) приводил к значительному снижению фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкина 6 (IL-6) [45].

По мнению некоторых авторов, убедительных доказательств эффективности СоQ для первичной профилактики ССЗ и повышения мужской фертильности нет [38, 46], тогда как другие исследователи признают целесообразность его применения в комплексном лечении и вторичной профилактике ССЗ [1], а также улучшения сперматогенеза [8].

СоQ также используется для обогащения пищевых продуктов, в частности молока (40 мг/л), кефира (60 мг/л), йогурта (159 мг/кг) и фруктового сиропа (22,5 мг/л) [47]. Также в литературе имеются примеры многокомпонентных СПП, предназначенных для пациентов разного профиля, ингредиентный состав которых научно обоснован. Действительно, все компоненты, входящие в состав таких продуктов, обладают полезными свойствами, однако включенные дозы биологически активных веществ не достигают величин, обладающих выраженным действием. Например, в порции двух многокомпонентных СПП в форме сухих смесей для приготовления коктейля и структурированного десерта, предназначенных для включения в состав комплексной терапии пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, содер-

жится около 16 мг СоQ [48]. Среди статистически значимых результатов на фоне диетотерапии можно отметить снижение общего ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, что может быть связано и с действием других компонентов СПП.

В порции СПП для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом в форме напитка (30 г сухого концентрата) содержится всего лишь 12 мг СоQ в водорастворимой форме [49]. Прием в течение 2 нед. по 2 порции СПП пациентами с неалкогольным стеатогепатитом на фоне диетотерапии привел к значимому снижению уровней в сыворотке крови холестерина, γ -глутамилтрансферазы, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, тогда как уменьшение перечисленных показателей у пациентов контрольной группы не достигло уровня статистической значимости [50]. При этом следует заострить внимание, что статистически значимые отличия между показателями пациентов обеих групп, принимавших и не принимавших СПП, отсутствовали. Хотя выявленные эффекты авторы объяснили комплексным действием компонентов СПП, содержащихся в небольших дозах таурин (240 мг при эффективной дозе 1,5–3 г [51]), карнитин (200 мг), растворимые пищевые волокна, витамины, преимущество кратковременного включения в диету СПП, безупречного с технологической точки зрения, но с небольшими дозами функциональных компонентов, не слишком убедительно и не выявило явных преимуществ приема продукта по сравнению с использованием диетотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с действующей нормативной базой (технический регламент ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания») обязательным условием государственной регистрации СПП является подтверждение их профилактических или лечебных свойств с позиций доказательной медицины. Обязательным условием этого является наличие статистически значимого положительного воздействия на функцию органов и систем, а также обмен веществ человека при отсутствии нежелательных эффектов [52].

Обсуждая приведенные в обзоре данные по клиническим испытаниям СоQ, необходимо выделить несколько аспектов.

Сравнение доз, оказывающих положительный эффект на состояние пациентов (табл. 3), показывает, что они соответствуют или превышают как минимум в 1,5–2 раза размер доз, разрешенных для включения в состав СПП. На основании этого было бы логично разделить СПП диетического питания на 2 категории: профилактические и лечебные. В СПП диетического профилактического питания дозы СоQ должны соответствовать или быть близки к адекватному уровню потребления. Другими словами, дозы СоQ в СПП диетического профилактического питания должны быть таковы, чтобы обеспечить оптимальный уровень его потребления. Этим целям

вполне соответствует разрешенная в настоящее время верхняя допустимая доза 100 мг. В СПП диетического лечебного питания, а также для питания спортсменов дозы СоQ должны быть увеличены до 200 мг/сут, что обеспечит клинический эффект. Вторым аспектом, требующим обсуждения, являются такие параметры проводимых клинических испытаний СПП, как продолжительность наблюдения и выбор маркеров, отражающих воздействие СоQ. Проблема заключается в том, что пребывание пациента в стационаре ограничено 10–14 днями. В то же время клинический эффект от дополнительного приема весомых доз СоQ проявляется (табл. 3), как подчеркивает ряд авторов, не менее чем через 12 недель применения СоQ. Это подтверждается обзором проведенных клинических исследований СПП, содержащих

СоQ в дозировках, не превышающих адекватный уровень потребления, результаты которых не позволяют сделать однозначный вывод о действии СоQ в связи с короткой продолжительностью приема и многокомпонентностью изучаемых продуктов.

Проведенный обзор литературы свидетельствует с одной стороны в пользу повышения нормативно установленного верхнего допустимого уровня потребления СоQ до величин, проявляющих клинический эффект, а с другой стороны – о необходимости поиска новых технологических способов повышения его биодоступности для достижения значимых клинических эффектов. 

Поступила / Received 02.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.02.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Дзугоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугоева Ф.С. Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q10 в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2793. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2793>.
Dzugoev S.G., Garmash O.Yu., Dzugoeva F.S. Pathogenetic rationale for using an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase and an antioxidant coenzyme Q10 in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(6):2793. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2793>.
2. Díaz-Casado M.E., Quiles J.L., Barriocanal-Casado E., González-García P., Battino M., López L.C., Varela-López A. The paradox of coenzyme Q10 in aging. *Nutrients*. 2019;11(9):2221. <https://doi.org/10.3390/nu11092221>.
3. Pallotti F., Bergamini C., Lamperti C., Fato R. The roles of coenzyme Q in disease: direct and indirect involvement in cellular functions. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):128. <https://doi.org/10.3390/ijms23010128>.
4. Горюшко О.А., Красных Л.М., Кукуес В.Г., Зозина В.И. Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2019;9(3):146–152. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152>.
Goroshko O.A., Krasnykh L.M., Kukes V.G., Zozina V.I. Evaluation of Coenzyme Q10 Redox Status as a Biomarker of Oxidative Stress. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2019;9(3):146–152. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152>.
5. Зозина В.И., Мельников Е.С., Красных Л.М., Горюшко О.А., Кукуес В.Г. Влияние сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний на концентрацию коэнзима Q10 в плазме крови. *Сеченовский вестник*. 2019;10(1):16–21. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/332057112_Vlianie_serdecno-sosudistykh_i_bronholegocnyh_zabolevanij_na_koncentraciu_koenzima_Q_10_v_plazme_krovi.
Zozina V.I., Melnikov E.S., Krasnykh L.M., Goroshko O.A., Kukes V.G. The impact of cardiovascular and bronchopulmonary diseases on coenzyme Q10 plasma concentration. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):16–21. https://www.researchgate.net/publication/332057112_Vlianie_serdecno-sosudistykh_i_bronholegocnyh_zabolevanij_na_koncentraciu_koenzima_Q_10_v_plazme_krovi.
6. Garrido-Maraver J., Cordero M.D., Oropesa-Avila M., Vega A.F., de la Mata M., Pavon A.D. et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci*. 2014;19(4):619–633. <https://doi.org/10.2741/4231>.
7. Drobic F., Lizarraga M.A., Caballero-García A., Cordova A. Coenzyme Q10 Supplementation and Its Impact on Exercise and Sport Performance in Humans: A Recovery or a Performance-Enhancing Molecule? *Nutrients*. 2022;14(9):1811. <https://doi.org/10.3390/nu14091811>.
8. Tiseo B.C., Gaskins A.J., Hauser R., Chavarro J.E., Tanrikut C., EARTH Study Team. Coenzyme Q10 intake from food and semen parameters in a sub-fertile population. *Urology*. 2017;102:100–105. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.11.022>.
9. Rodick T.C., Seibels D.R., Babu J.R., Huggins K.W., Ren G., Mathews S.T. Potential role of coenzyme Q10 in health and disease conditions. *Nutr Diet Suppl*. 2018;10(1):1–11. <https://doi.org/10.2147/NDS.S112119>.
10. Arenas-Jal M., Suñé-Negre J.M., García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020;19(2):574–594. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12539>.
11. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. (ред.) *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство* (Серия «Национальные руководства»). 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 1008 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453520.html>.
Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. (ed.) *Nutrition and clinical dietology: national guidelines*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 1008 p. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453520.html>. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453520.html>.
12. Weber C., Bysted A., Hølmer G. The coenzyme Q10 content of the average Danish diet. *Int J Vitam Nutr Res*. 1997;67(2):123–129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129255/>.
13. Pravst I., Žmitek K., Žmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50(4):269–280. <https://doi.org/10.1080/10408390902773037>.
14. Takahashi M., Nagata M., Kaneko T., Suzuki T. Miso Soup Consumption Enhances the Bioavailability of the Reduced Form of Supplemental Coenzyme Q10. *J Nutr Metab*. 2020;2020:5349086. <https://doi.org/10.1155/2020/5349086>.
15. Zarban A., Taheri F., Chahkandi T., Sharifzadeh G., Khorashadizadeh M. Antioxidant and radical scavenging activity of human colostrum, transitional and mature milk. *J Clin Biochem Nutr*. 2009;45(2):150–154. <https://doi.org/10.3164/jcbn.08-233>.
16. Lorenzetti S., Plösch T., Teller I.C. Antioxidative molecules in human milk and environmental contaminants. *Antioxidants*. 2021;10(4):550. <https://doi.org/10.3390/antiox10040550>.
17. Quiles J.L., Ochoa J.J., Ramirez-Tortosa M.C., Linde J., Bompadre S., Battino M. et al. Coenzyme Q concentration and total antioxidant capacity of human milk at different stages of lactation in mothers of preterm and full-term infants. *Free Radic. Res*. 2006;40(2):199–206. <https://doi.org/10.1080/107157605000404805>.
18. Rauchova H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. *Physiol Res*. 2021;70(Suppl4):S683–S714. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934712>.
19. Žmitek J., Žmitek K., Pravst I. Improving the bioavailability of coenzyme Q10. From theory to practice. *Agro Food Ind Hi Tech*. 2008;19(4):8–10. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Igor-Pravst/publication/267033143_Improving_the_bioavailability_of_coenzyme_Q10_-_From_theory_to_practice/links/5caf461792851c8d22e38774/Improving-the-bioavailability-of-coenzyme-Q10-From-theory-to-practice.pdf.
20. Chhitij T., Seo J.E., Keum T., Noh G., Bashyal S., Lamichhane S. et al. Optimized self-microemulsifying drug delivery system improves the oral bioavailability and brain delivery of coenzyme Q10. *Drug Deliv*. 2022;29(1):2330–2342. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2100515>.
21. Çelik B., Sağiroğlu A.A., Özdemir S. Design, optimization and characterization of coenzyme Q10-and D-panthenyl triacetate-loaded liposomes. *Int J Nanomedicine*. 2017;12(12):4869–4878. <https://doi.org/10.2147/IJN.S140835>.
22. Rizzardi N., Liparulo I., Antonelli G., Orsini F., Riva A., Bergamini C., Fato R. Coenzyme Q10 phytosome formulation improves CoQ10 bioavailability and mitochondrial functionality in cultured cells. *Antioxidants*. 2021;10(6):927. <https://doi.org/10.3390/antiox10060927>.
23. Petrangolini G., Ronchi M., Frattini E., De Combarieu E., Allegrini P., Riva A. A New Food-grade Coenzyme Q10 Formulation Improves Bioavailability: Single and Repeated Pharmacokinetic Studies in Healthy Volunteers. *Curr Drug Deliv*. 2019;16(8):759–767. <https://doi.org/10.2174/1567201816666190902123147>.

24. Masotta N.E., Martinefski M.R., Lucangioli S., Rojas A.M., Tripodi V.P. High-dose coenzyme Q10-loaded oleogels for oral therapeutic supplementation. *Int J Pharm.* 2019;556:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.003>.
25. Masotta N.E., Höcht C., Contini M., Lucangioli S., Rojas A.M., Tripodi V.P. Bioavailability of coenzyme Q10 loaded in an oleogel formulation for oral therapy: Comparison with a commercial-grade solid formulation. *Int J Pharm.* 2020;582:119315. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119315>.
26. Masotta N.E., Martínez-Perafán F., Carballo M.A., Gorzalczyński S.B., Rojas A.M., Tripodi V.P. Genotoxic risk in humans and acute toxicity in rats of a novel oral high-dose coenzyme Q10 oleogel. *Toxicol Rep.* 2021;8(12):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.06.012>.
27. López-Lluch G., del Pozo-Cruz J., Sánchez-Cuesta A., Cortés-Rodríguez A.B., Navas P. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition.* 2019;57:133–140. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.020>.
28. de Souza Guedes L., Martínez R.M., Bou-Chacra N.A., Velasco M.V.R., Rosado C., Baby A.R. An Overview on Topical Administration of Carotenoids and Coenzyme Q10 Loaded in Lipid Nanoparticles. *Antioxidants.* 2021;10(7):1034. <https://doi.org/10.3390/antiox10071034>.
29. Pastor-Maldonado C.J., Suárez-Rivero J.M., Povea-Cabello S., Álvarez-Córdoba M., Villalón-García I., Munuera-Cabeza M. et al. Coenzyme Q10: Novel Formulations and Medical Trends. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8432. <https://doi.org/10.3390/ijms21228432>.
30. López-Lluch G., del Pozo-Cruz J., Sánchez-Cuesta A., Cortés-Rodríguez A.B., Navas P. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition.* 2019;57:133–140. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.020>.
31. Pravst I., Rodríguez Aguilera J.C., Cortes Rodriguez A.B., Jazbar J., Locatelli I., Hristov H., Žmitek K. Comparative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations in healthy elderly individuals. *Nutrients.* 2020;12(3):784. <https://doi.org/10.3390/nu12030784>.
32. Petrangolini G., Ronchi M., Frattini E., De Combarieu E., Allegrini P., Riva A. A New Food-grade Coenzyme Q10 Formulation Improves Bioavailability: Single and Repeated Pharmacokinetic Studies in Healthy Volunteers. *Curr Drug Deliv.* 2019;16(8):759–767. <https://doi.org/10.2174/1567201816666190902123147>.
33. Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Соболев Р.В., Воробьева В.М., Коденцова В.М. Олеогели как перспективные пищевые ингредиенты липидной природы. *Вопросы питания.* 2021;90(4):64–73. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-64-73>.
34. Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Sobolev R.V., Vorobyeva V.M., Kodentsova V.M. Oleogels as prospective nutritional ingredients of lipid nature. *Voprosy Pitaniia.* 2021;90(4):64–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-64-73>.
35. Pinto T.C., Martins A.J., Pastrana L., Pereira M.C., Cerqueira M.A. Oleogel-Based Systems for the Delivery of Bioactive Compounds in Foods. *Gels.* 2021;7(3):86. <https://doi.org/10.3390/gels7030086>.
36. Трушина Э.Н., Выборнов В.Д., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Солнцева Т.Н., Тимонин А.Н. и др. Иммуномодулирующие эффекты использования L-карнитина и коэнзима Q10 в питании спортсменов-юниоров. *Вопросы питания.* 2019;88(2):40–49. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10016>.
37. Trushina E.N., Vybornov V.D., Riger N.A., Mustafina O.K., Solntseva T.N., Timonin A.N. et al. Immunomodulating effects of using L-carnitine and coenzyme Q10 in the nutrition of junior athletes. *Voprosy Pitaniia.* 2019;88(2):40–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10016>.
38. Ho C.C., Chang P.S., Chen H.W., Lee P.F., Chang Y.C., Tseng C.Y., Lin P.T. Ubiquinone Supplementation with 300 mg on Glycemic Control and Antioxidant Status in Athletes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants.* 2020;9(9):823. <https://doi.org/10.3390/antiox9090823>.
39. Drobic F., Riera J., Artuch R., Jou C., Codina A., Montero R. et al. Efficient Muscle Distribution Reflects the Positive Influence of Coenzyme Q10 Phytosome in Healthy Aging Athletes after Stressing Exercise. *J Food Sci Nutr Res.* 2020;3(3):262–275. <https://doi.org/10.26502/jfsnr.2642-11000054>.
40. Flowers N., Hartley L., Toddill D., Stranges S., Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD010405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010405.pub2>.
41. Аронов Д.М. Коэнзим Q10 (убихинон) и его значение в «метаболической кардиологии». *Справочник поликлинического врача.* 2012;8(8):26–32. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/3de/3dea894eb4da039169506f1a5e2444eb.pdf>.
42. Aronov D.M. Coenzyme Q10 (ubiquinone) and its importance in "metabolic cardiology". *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2012;8(8):26–32. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/3de/3dea894eb4da039169506f1a5e2444eb.pdf>.
43. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Алибейли К.А. Возможности коэнзима Q10 в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и его влияние на показатели качества жизни. *Медицинский совет.* 2019;5(5):90–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-90-95>.
44. Sizova Z.M., Zakharova V.L., Alibeyli K.A. Possibilities of coenzyme Q10 as a part of complex therapy of patients with chronic heart failure and its influence on indicators of quality of life. *Meditsinskyi Sovet.* 2019;5(5):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-90-95>.
45. Liang Y., Zhao D., Ji Q., Liu M., Dai S., Hou S. et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on glycemic control: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2022;52:101602. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101602>.
46. Dai S., Tian Z., Zhao D., Liang Y., Liu M., Liu Z. et al. Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress in Adults: A GRADE-Assessed Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antioxidants.* 2022;11(7):1360. <https://doi.org/10.3390/antiox11071360>.
47. Zhao D., Liang Y., Dai S., Hou S., Liu Z., Liu M. et al. Dose-Response Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Blood Pressure among Patients with Cardiometabolic Disorders: A Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)-Assessed Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2022;13(6):2180–2194. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac100>.
48. Tsai I., Hsu C., Chang C., Tseng P., Chang K. Effectiveness of Coenzyme Q10 Supplementation for Reducing Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:883251. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883251>.
49. Farsi F., Heshmati J., Keshkar A., Irandoost P., Alamdari N.M., Akbari A. et al. Can coenzyme Q10 supplementation effectively reduce human tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels in chronic inflammatory diseases? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019;148:104290. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104290>.
50. de Ligny W., Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Fleischer K., de Bruin J.P., Showell M.G. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub5>.
51. Pravst I., Prosek M., Golc Wondra A., Zmitek K., Zmitek J. The stability of coenzyme Q10 in fortified foods. *Acta Chim Slov.* 2009;56(4):953–958. Available at: https://www.academia.edu/17827441/The_Stability_of_Coenzyme_Q10_in_Fortified_Foods.
52. Воробьева В.М., Дербенева С.А., Залетова Т.С., Котенкова Е.А., Кочеткова А.А., Погожева А.В. и др. Применение специализированных пищевых продуктов в диетотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией. СПб.: Научное издание; 2021. 187 с. Режим доступа: <https://publishing.intelgr.com/archive/Derbeneva-Pogozheva-dietoterapiya.pdf>.
53. Vorobyeva V.M., Derbeneva S.A., Zaletova T.S., Kotenkova E.A., Kochetkova A.A., Pogozheva A.V. et al. The use of specialized food products in the diet therapy of patients with cardiovascular pathology. St. Petersburg: Naukoemkie tekhnologii; 2021. 187 p. (In Russ.) Available at: <https://publishing.intelgr.com/archive/Derbeneva-Pogozheva-dietoterapiya.pdf>.
54. Воробьева В.М., Воробьева И.С., Морозов С.В., Сасунова А.Н., Кочеткова А.А., Исаков В.А. Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Вопросы питания.* 2021;90(2):100–109. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109>.
55. Vorobyeva V.M., Vorobyeva I.S., Morozov S.V., Sasunova A.N., Kochetkova A.A., Isakov V.A. Specialized products for dietary correction of the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Voprosy Pitaniia.* 2021;90(2):100–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109>.
56. Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Морозов С.В., Исаков В.А. Модификация паттернов питания больных неалкогольным стеатогепатитом. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):973–978. <https://doi.org/10.26442/0043660.2022.08.201773>.
57. Sasunova A.N., Goncharov A.A., Morozov S.V., Isakov V.A. Modification of dietary patterns in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(8):973–978. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/0043660.2022.08.201773>.
58. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Ладодо О.Б. Функциональный ингредиент таурин: адекватные и клинически эффективные дозы. *Медицинский совет.* 2022;16(14):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-88-95>.
59. Kodentsova V.M., Risnik D.V., Ladodo O.B. Functional ingredient taurine: adequate and clinically effective doses. *Meditsinskyi Sovet.* 2022;16(14):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-88-95>.
60. Глазкова И.В., Саркисян В.А., Сидорова Ю.С., Мазо В.К., Кочеткова А.А. Основные этапы оценки эффективности специализированных пищевых продуктов. *Пищевая промышленность.* 2017;12(8):8–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-etapy-otsenki-effektivnosti-spetsializirovannyh-pischevyh-produktov>.
61. Glazkova I.V., Sarkisyan V.A., Sidorova Yu.S., Mazo V.K., Kochetkova A.A. The main stages of the efficacy evaluation of foods for special dietary uses. *Food Industry.* 2017;12(8):8–11. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-etapy-otsenki-effektivnosti-spetsializirovannyh-pischevyh-produktov>.

Вклад авторов:*Концепция и дизайн исследования – В.М. Коденцова**Написание текста – В.М. Коденцова, В.А. Саркисян, Ю.В. Фролова**Сбор материала, формирование таблиц, обзор литературы – Д.В. Рисник**Редактирование – В.М. Коденцова, В.А. Саркисян, Ю.В. Фролова**Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, В.А. Саркисян, Ю.В. Фролова***Contribution of authors:***Study concept and design – Vera M. Kodentsova**Text development – Vera M. Kodentsova, Varuzhan A. Sarkisyan, Yuliya V. Frolova**Collection of material, the formation of tables, literature review – Dmitry V. Risnik**Editing – Vera M. Kodentsova, Varuzhan A. Sarkisyan, Yuliya V. Frolova**Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – Vera M. Kodentsova, Dmitry V. Risnik, Varuzhan A. Sarkisyan, Yuliya V. Frolova***Информация об авторах:**

Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; kodentsova@ion.ru

Рисник Дмитрий Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12; biant3@mail.ru

Саркисян Варужан Амбарцумович, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; sarkisyan@ion.ru

Фролова Юлия Владимировна, к.т.н., научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; himic14@mail.ru

Information about the authors:

Vera M. Kodentsova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Vitamins and Minerals, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; kodentsova@ion.ru

Dmitry V. Risnik, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Biophysics, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; biant3@mail.ru

Varuzhan A. Sarkisyan, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Food Biotechnologies and Specialized Products, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; sarkisyan@ion.ru

Yuliya V. Frolova, Cand. Sci. (Eng.), Researcher, Laboratory of Food Biotechnologies and Specialized Products, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; himic14@mail.ru

Парез гортани после операций на щитовидной железе в условиях онкологической клиники и методологические аспекты его купирования

Е.Н. Новожилова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5081-8973>, E-Novozhilova@yandex.ru

В.И. Попадюк², <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, lorval04@mail.ru

Н.Ю. Буканова¹, <https://orcid.org/0009-0003-3333-0145>, birulina-silk@mail.ru

А.И. Чернолев², <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>, chernolev_ai@pfur.ru

И.М. Кириченко², <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

¹ Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, г.о. Красногорск, пос. Истра, д. 27

² Российский университет дружбы народов; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Парезы и параличи гортани являются довольно частым осложнением после операций на щитовидной железе и встречаются во всех клиниках (онкологических и эндокринологических). Частота этого осложнения, по данным литературы, составляет от 4 до 35%. Особенно возрастает риск повреждения возвратного нерва при повторных операциях на щитовидной железе. По данным литературы, выделяется послеоперационный транзиторный и стойкий парез гортани.

Цель. Проанализировать объективные данные о состоянии гортани в послеоперационном периоде, изучить сроки купирования пареза гортани, разработать комплекс восстановления функций гортани в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Были проанализированы данные о 628 пациентах, проходивших лечение в клинике в отделении опухолей головы и шеи в 2020–2021 гг. В исследование включено 47 больных (7,2%), соответствующих избранным критериям. Среди них были 40 женщин и 7 мужчин. Средний возраст – 51 год (43–60 лет). Длительность заболевания составила в среднем 62 мес. (24–102). У 38 больных был выявлен папиллярный рак, у 1 – медуллярный, у 8 – фолликулярные опухоли доброкачественного характера.

Результаты. Раннее выявление пареза гортани имело место у 42 пациентов. У 52% (24 больных) выявлена послеоперационная гипокальциемия, купированная на фоне введения препаратов. У 3 пациентов на 1–2-е сут. после операции сохранялась подвижность складок, а парез появился на 4–5-й день. Логопедическая работа включает в себя поэтапный комплекс мероприятий: 1) рациональная психотерапия; 2) работа по нормализации физиологического и фонационного дыхания; 3) фонопедические упражнения; 4) при наличии дисфагии проводится работа по восстановлению функции глотания.

Выводы. Развитие послеоперационного пареза гортани возможно даже при сохранении целостности возвратных нервов. Применение методики микрохирургического неврוליза позволяет существенно снизить частоту пареза гортани. При транзиторном парезе наиболее часто подвижность восстанавливается через 1–3 мес. Применение комплексного подхода к реабилитации данной категории пациентов позволяет добиться улучшения функциональных результатов, при двустороннем стойком параличе гортани, как альтернатива трахеостоме, может быть использована методика хордотомии с применением CO₂-лазера.

Ключевые слова: щитовидная железа, возвратный нерв гортани, парез гортани, дисфония, фонопедическая реабилитация

Для цитирования: Новожилова Е.Н., Попадюк В.И., Буканова Н.Ю., Чернолев А.И., Кириченко И.М. Парез гортани после операций на щитовидной железе в условиях онкологической клиники и методологические аспекты его купирования. *Медицинский совет.* 2023;17(13):273–277. <https://doi.org/10.21518/ms2023-182>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Paresis of the larynx after operations on the thyroid gland in an oncological clinic and methodological aspects of its relief

Elena N. Novozhilova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5081-8973>, E-Novozhilova@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk², <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, lorval04@mail.ru

Natalia Yu. Bukanova¹, <https://orcid.org/0009-0003-3333-0145>, birulina-silk@mail.ru

Anna I. Chernolev², <https://orcid.org/0000-0003-3082-3182>, chernolev_ai@pfur.ru

Irina M. Kirichenko², <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

¹ Moscow City Oncology Hospital No 62; 27, Istra Settlement, G.O. Krasnogorsk, Moscow Region, 143423, Russia

² RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Paresis and paralysis of the larynx are a fairly common complication after thyroid surgery and are found in all clinics (oncology and endocrinology). The frequency of this complication according to the literature ranges from 4 to 35%. The risk of damage to the recurrent nerve increases especially during repeated operations on the thyroid gland. According to the literature, postoperative transient and persistent paresis of the larynx is distinguished.

Aim. To evaluate objective data on the larynx state in the postoperative period, estimate the time required for reversal of laryngeal paresis, and develop a laryngeal function recovery complex for the postoperative period.

Materials and methods. We analyzed data on 628 patients treated at the clinic in the department of head and neck tumors in 2020–2021. The study included 47 patients (7.2%) who met the selected criteria. Among them were 40 women and 7 men. The average age is 51 years (43–60 years). The duration of the disease averaged 62 months (24–102). In 38 patients, papillary cancer was detected, in 1 – medullary, in 8 – follicular tumors of a benign nature.

Results of the study. Early detection of laryngeal paresis occurred in 42 patients. In 52% (24 patients), postoperative hypocalcemia was detected, which was stopped on the background of drug administration. In 3 patients, fold mobility remained on days 1–2 after surgery, and paresis appeared on days 4–5. Speech therapy work includes a phased set of activities: 1) rational psychotherapy; 2) work on the normalization of physiological and phonation respiration; 3) phonopedic exercises; 4) in the presence of dysphagia, work is carried out to restore the function of swallowing.

Conclusions. The development of postoperative paresis of the larynx is possible even if the integrity of the recurrent nerves is preserved; the use of the technique of microsurgical neurolysis can significantly reduce the frequency of paresis of the larynx; with transient paresis, most often mobility is restored after 1–3 months; the use of an integrated approach to the rehabilitation of this category of patients allows to achieve improved functional results; with bilateral persistent paralysis of the larynx, as an alternative to tracheostomy, the chordotomy technique using a CO2 laser can be used.

Keywords: thyroid gland, recurrent nerve of the larynx, paresis of the larynx, dysphonia, speech phonopedic rehabilitation

For citation: Novozhilova E.N., Popadyuk V.I., Bukanova N.Yu., Chernolev A.I., Kirichenko I.M. Paresis of the larynx after operations on the thyroid gland in an oncological clinic and methodological aspects of its relief. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):273–277. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-182>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Парезы и параличи гортани являются довольно частым осложнением после операций на щитовидной железе и встречаются во всех клиниках (онкологических и эндокринологических).

Частота этого осложнения, по данным литературы, составляет от 4 до 35% [1–3]. Несомненно, это зависит от характера и распространенности процесса, но также и от опыта хирургов. Особенно возрастает риск повреждения возвратного нерва при повторных операциях на щитовидной железе, когда имеются выраженные рубцовые изменения и нарушена анатомия тканей¹ [4, 5]. Также риск травматизации нервов увеличивается при выполнении центральной лимфодиссекции. Но необходимо подчеркнуть и важность методологически правильного выделения нервов в обычных, стандартных ситуациях (что подробно описано в работах А.Ф. Романчишена и соавт.). Хирургу следует всегда помнить о многообразии топографических вариантов расположения возвратных нервов на шее и в средостении, не стремиться сократить время операции за счет сокращения препаровки нерва. Следует идентифицировать и проследить нерв до впадения его в гортань, ориентируясь на его пересечение с нижней щитовидной артерией и сохраняя кровоснабжение околощитовидных желез² [4–6].

У пациентов при развитии пареза гортани могут возникать нарушения голоса, дыхания и глотания. Больные тяжело переживают данное состояние, которое может привести к понижению качества жизни, утрате трудоспособности, особенно у лиц, в профессиональной деятельности которых хорошее качество голоса имеет большое значение [7]. Поэтому необходимо обеспечить на базе онкологических и эндокринологических отделений обследование и при необходимости восстановительную работу по преодолению данных нарушений³ [8].

Следует отметить, что далеко не во всех клиниках послеоперационный парез диагностируется и документируется, а приводятся лишь данные о повреждении нерва в ходе операции. Однако сохранение целостности нерва во время хирургического вмешательства, интраоперационный электромониторинг не являются гарантиями исключения пареза гортани [9, 10].

Поэтому всем пациентам перед операцией на щитовидной железе, а также после нее требуется выполнение ларингоскопии и документальное подтверждение состояния голосовых складок⁴ [11, 12].

По данным литературы, выделяется послеоперационный транзиторный и стойкий парез гортани [13–15].

В статьях, посвященных операциям на щитовидной железе, как правило, нет четких данных о сроках формирования пареза. А методики купирования данного

¹ Новожилова Е.Н. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы: автореф. дис. ... кан-та мед. наук. М.; 1998. 27 с.

² Новожилова Е.Н. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы: автореф. дис. ... кан-та мед. наук. М.; 1998. 27 с.; Фуки Е.М. Микроскопическая визуализация и электрофизиологический нейромониторинг в профилактике травм гортанных нервов при операциях на щитовидной железе: автореферат дис. ... кан-та мед. наук. М.; 2010. 22 с.

³ Карадимитров Г.Н. Профилактика повреждений верхнего гортанного нерва при операциях на щитовидной железе: автореф. дис. ... кан-та мед. наук. М.; 2009. 25 с. Режим доступа: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004309599.pdf.

⁴ Готовяхина Т.В. Оптимизация диагностики и лечения заболеваний гортани после операций на щитовидной железе: автореф. дис. ... кан-та мед. наук. СПб.; 2016. 24 с. Режим доступа: https://lornii.ru/upload/iblock/2ed/gotovyahina_tv.pdf.

осложнения могут быть чрезвычайно полезны как для хирургов, так и для всех специалистов, занимающихся тиреоидной патологией⁵ [9, 10].

С использованием новых хирургических технологий, микрохирургической техники и интраоперационного мониторинга становится более важной объективизация данных о состоянии гортани в послеоперационном периоде, изучение сроков купирования данного осложнения, а также разработка методик восстановления подвижности гортани. Это включает как консервативные методы, так и современные хирургические методики, сочетание их с передовыми логопедическими технологиями [11–15]. В настоящее время крайне важна стандартизация при обследовании пациентов и изучение закономерностей возникновения возможного осложнения.

Цель: объективизация данных о состоянии гортани в послеоперационном периоде, изучение сроков купирования пареза гортани, разработка комплекса восстановления функций гортани в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике опухолей головы и шеи МГООБ №62 выполняется около 400 операций на щитовидной железе, 85% из них проводятся по поводу злокачественных опухолей. Нами были изучены сроки послеоперационного пареза гортани и время до восстановления подвижности голосовых складок. Оценена эффективность комплексного подхода в купировании данной патологии.

Критерии включения в исследование были следующие: выявление нарушения подвижности голосовых складок после операции на щитовидной железе (без клинических и интраоперационных данных о прорастании опухоли в возвратный гортанный нерв). В исследование не включались пациенты с парезом гортани, выявленным до операции, а также те больные, у кого после операции не было нарушения подвижности гортани.

Нами были проанализированы данные о 628 пациентах, проходивших лечение в отделении опухолей головы и шеи в 2020–2021 гг. В исследование включено 47 больных (7,2%), соответствующих избранному критерию. Среди них было 40 женщин и 7 мужчин. Средний возраст – 51 год (43–60 лет). Длительность заболевания составила в среднем 62 мес. (24–102). У 38 больных был выявлен папиллярный рак щитовидной железы, у 1 – медуллярный, у 8 – фолликулярные опухоли доброкачественного характера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Раннее выявление пареза гортани имело место у 42 пациентов. У 52% (24 больных) выявлена послеоперационная гипокальциемия, купированная на фоне введения препаратов. У 3 пациентов на 1–2-е сут. после операции сохранялась подвижность складок, а парез появился на 4–5-й день.

При оценке состояния голосовых складок было выявлено:

1. Одностороннее приведение голосовой складки (абдукционный парез, нарушение фонации) – 32 больных (68%).
2. Одностороннее отведение (аддукционный парез) – 5 пациентов (10%).
3. Двухстороннее приведение (абдукционный паралич, стеноз 1–2-й ст.) – 3 человека (6,3%).
4. Двухстороннее отведение (аддукционный парез, нарушение фонации) – 5 больных (10%).
5. Двухстороннее нарушение подвижности, расстройство фонации – 3 пациента (6,3%).

Методики купирования пареза гортани были комплексные. Они начинались с момента выявления осложнения (как правило, с первых часов после операции) и включали противоотечную терапию, введение прозерина, ингаляции. Следует отметить, что с 2019 г. в нашей клинике в команде с хирургами работает высококвалифицированный фоноастр. Это дает возможность совместного осмотра пациентов до и после операции. А при выявлении осложнения – быстрое начало всех современных реабилитационных методик.

Фонопедическое обследование пациентов, перенесших данный вид хирургического вмешательства, для оценки состояния голосовой функции и функции глотания проводится в раннем послеоперационном периоде. На базе отделения проводится скрининговое обследование всех пациентов, перенесших операции на щитовидной железе. Оно включает проведение видеоларингоскопии, трехглотковую пробу для оценки функции глотания и акустическую оценку голоса. При выявлении нарушений пациентам назначается и проводится курс фонопедических занятий, необходимых для полноценного восстановления голосовой функции. Следует отметить важность раннего начала восстановительных мероприятий: коррекционные занятия проводятся уже в условиях стационара и продолжаются в дальнейшем амбулаторно. На протяжении всего периода реабилитации логопед/фонопед работает в сотрудничестве с лечащим врачом. В ходе реабилитации пациенту проводится инструментальное обследование гортани для анализа результатов восстановительного лечения в преодолении дисфонии и дисфагии.

Механизм голосообразования при односторонних парезах и параличах гортани характеризуется недостаточностью смыкания голосовых складок, что выражается в осиплости голоса разной степени выраженности. Голос пациентов также обладает недостаточной силой и модулированностью. Пациенты жалуются на голосовое утомление, парестезии в области гортани. Фонационный выдох укорочен, не соответствует уровню синтагм, во время речи может наблюдаться одышка, усиливающаяся при волнении или повышенной голосовой нагрузке, особенно это выражено в случаях, когда пораженная голосовая складка фиксирована в латеропозиции.

Логопедическая работа включает в себя поэтапный комплекс мероприятий:

1. Рациональная психотерапия. Пациенту в доступной форме рассказывается причина и особенности возникших у него нарушений голосовой функции, возможности реабилитации, этапы коррекционной

⁵ Готовыхина Т.В. Оптимизация диагностики и лечения заболеваний гортани после операций на щитовидной железе: автореф. дис... кан-та мед. наук. СПб.; 2016. 24 с. Режим доступа: https://lornii.ru/upload/iblock/2ed/gotovyyahina_tv.pdf.

работы. Важно убедить пациента в возможности восстановления голоса, объяснить ему необходимость активного участия в процессе реабилитации, сотрудничестве с логопедом/фонопедом.

2. Работа по нормализации физиологического и фонационного дыхания: формирование диафрагмального типа дыхания, удлинение фонационного выдоха, улучшение координации между дыханием и фонацией.
3. Собственно фонопедические упражнения, которые направлены на восстановление подвижности гортани: улучшение смыкания голосовых складок, формирование по возможности мягкой атаки звука, нормализация основного тона голоса, расширение звуковысотных характеристик голоса, увеличение его силы и звучности. Проводится поэтапная автоматизация полученных на занятиях навыков для их дальнейшего использования в спонтанной речи. Пациенту для самостоятельной отработки в домашних условиях предлагаются постепенно усложняющиеся фонопедические упражнения и соответствующий речевой материал.
4. В случае наличия дисфагии проводится работа по восстановлению функции глотания, включающая в себя комплекс фонопедических упражнений, консультации по особенностям питания в этот период, контроль состояния функции глотания при помощи инструментальных методик (проба с барием). Вся коррекционно-восстановительная работа проводится логопедом/фонопедом в условиях междисциплинарного подхода в обязательном сотрудничестве с лечащим врачом.

Применение данной методики реабилитации показало свою эффективность. Так, полное восстановление подвижности гортани в течение 14 дней удалось достичь у 18 больных. При абдукционном одностороннем парезе гортани подвижность восстановилась у 18. При двустороннем абдукционном – у половины больных сформировался односторонний парез в течение 1–3 мес., достигнута нормальная фонация за счет замещения звуковоспроизведения вестибулярными складками.

После 9 мес. наблюдения восстановления подвижности голосовых складок не наблюдалось, у 8 пациентов сформировались стойкие односторонние параличи гортани, с сохранением фонации.

Через год у 14 больных (30%) сохранялся односторонний парез гортани.

Особенного внимания заслуживают 2 пациента из 47, у которых был выявлен стойкий парез гортани, двусторонний, что ранее потребовало бы наложения трахеостомы. Однако в настоящее время в нашей клинике имеется возможность использования лазерного роботизированного комплекса Luminis. Он позволяет выполнить одностороннюю лазерную аридинохордэктомию в составе комплексного лечения с использованием фонопедических техник, что позволила восстановить голосовую и дыхательную функцию у этих больных.

ВЫВОДЫ

1. Развитие послеоперационного пареза гортани возможно даже при сохранении целостности возвратных нервов. Для точной и объективной оценки данного осложнения требуется документированное подтверждение визуализации голосовых складок до и после операции.
2. Применение методики микрохирургического невролиза позволяет существенно снизить частоту пареза гортани.
3. При транзитном парезе наиболее часто подвижность восстанавливается через 1–3 мес.
4. Применение комплексного подхода к реабилитации данной категории пациентов позволяет добиться улучшения функциональных результатов.
5. При двустороннем стойком параличе гортани, как альтернатива трахеостоме, может быть использована методика хордотомии с применением CO₂-лазера.

Поступила / Received 07.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2023

Принята в печать / Accepted 05.05.2023

Список литературы / References

1. Бойкова Н.Э., Орлова О.С., Залещанская И.А., Ефремова Э.И. Клиника, диагностика и особенности реабилитации голосового аппарата при дисфункции щитовидной железы. *Вестник оториноларингологии*. 2000;(5):61–63. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2000/5>. Boykova N.E., Orlova O.S., Zaleschanskaya I.A., Efremova E.I. Clinic, diagnostics and features of rehabilitation of the vocal apparatus with thyroid gland dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2000;(5):61–63. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2000/5>.
2. Чойнзоннов Е.Л., Балацкая Л.Н., Чижевская С.Ю., Черемисина О.В., Красавина Е.А., Жуйкова Л.Д. Голосовая реабилитация больных с односторонними парезами гортани после хирургического лечения рака щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2018;(6):356–362. <https://doi.org/10.14341/probl9648>. Choyzononov E.L., Balatskaya L.N., Chigevskaya S.Yu., Cheremisina O.V., Krasavina E.A., Zhuykova L.D. Voice rehabilitation of patients with unilateral laryngeal paresis after thyroid cancer surgery. *Problemy Endokrinologii*. 2018;(6):356–362. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl9648>.
3. Романчишен А.Ф., Решетов И.В., Вабалайте К.В., Романчишен Ф.А., Карпатский И.В., Матвеева З.С. *Атлас хирургии щитовидной и околощитовидных желез*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 144 с. Romanchishen A.F., Reshetov I.V., Vabalaitė K.V., Romanchishen F.A., Karpatsky I.V., Matveeva Z.S. *Atlas of thyroid and parathyroid gland surgery*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 144 p. (In Russ.)
4. Ardito G., Revelli L., D'Alatri L., Lerro V., Guidi M.L., Ardito F. Revisited anatomy of the recurrent laryngeal nerves. *Am J Surg*. 2004;187(2):249–253. <http://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.11.001>.
5. Романчишен А.Ф. *Хирургия щитовидной и околощитовидных желез*. СПб.: Вести; 2009. 647 с. Romanchishen A.F. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. St Petersburg: Vesti; 2009. 647 p. (In Russ.)
6. Вабалайте К.В., Романчишен А.Ф. Эффективность интраоперационного мониторинга добавочных нервов при операциях на шее. *Вопросы онкологии*. 2021;(1):64–68. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-64-69>. Vabalaitė K.V., Romanchishen A.F. Efficiency of intraoperative monitoring of accessory nerves in neck surgery. *Voprosy Onkologii*. 2021;(1):64–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-64-69>.
7. Фуки Е.М., Трофимов Е.И., Губеев Р.И. Методы профилактики нарушения голоса при экстрафасциальных операциях на щитовидной железе. *Онкохирургия*. 2012;(1):15. Режим доступа: <http://oncosurgery.oncology.ru/archive/2012/01/3.htm>. Fuki E.M., Trofimov E.I., Gubeev R.I. Prevention of voice disorders for extra-facial surgery on thyroid gland. *Oncosurgery*. 2012;(1):15. (In Russ.) Available at: <http://oncosurgery.oncology.ru/archive/2012/01/3.htm>.

8. Kovatch K.J., Reyes-Gastelum D., Hughes D.T., Hamilton A.S., Ward K.C., Haymart M.R. Assessment of voice outcomes following surgery for thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(9):823–829. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1737>.
9. Ванушко В.Э., Фадеев В.В., Латкина Н.В., Федак И.Р., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А., Курилова О.А. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба. *Проблемы эндокринологии.* 2006;(3):50–56. <https://doi.org/10.14341/probl200652350-56>.
10. Barakete M.S., Agarwal G., Reeve T.S., Barraclough B., Robinson B., Delbridge L.W. Total thyroidectomy is now preferred options for surgical management of Graves disease. *ANZ J Surg.* 2002;72(5):314–324. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02400.x>.
11. Грушина Т.И., Подвязников С.О., Ткаченко Г.А., Мудунов А.М., Шахсуварян С.Б., Алымов Ю.В., Игнатов А.В. Алгоритм поэтапной медиканской реабилитации больных дифференцированным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи.* 2021;(1):122–133. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-1-122-133>.
12. Василенко Ю.С. *Голос. Фоноатрические аспекты.* М.; 2002. 480 с. Vasilenko Yu.S. *Voice. Phoniatric aspects.* Moscow; 2002. 480 p. (In Russ.)
13. Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Красавина Е.А., Черемисина О.В. Восстановление голосовой функции у больных раком гортани после органосохраняющих операций. *Вестник оториноларингологии.* 2013;(2):34–37. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/2/030042-4668201329>.
14. Харченко С.С., Мещеряков Р.В., Вольф Д.А., Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л. Программный комплекс речевой реабилитации онкологических больных после резекции гортани. *Медицинская техника.* 2016;(2):51–55. Режим доступа: <http://www.mtjournal.ru/archive/2016/meditsinskaya-tehnika-2/programmnyy-kompleks-rechevoy-reabilitatsii-onkologicheskikh-bolnykh-posle-rezeksitsii-gortani>.
15. Степанова Ю.Е., Готовыхина Т.В., Мохотаева М.В., Махоткина Н.Н. Комплексная реабилитация пациентов с односторонним парезом гортани после хирургического вмешательства на щитовидной железе (медико-педагогические рекомендации). *Российская оториноларингология.* 2014;(4):131–137. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22160829>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.Н. Новожилова, В.И. Попадюк, Н.Ю. Буканова
 Написание текста – Е.Н. Новожилова, В.И. Попадюк, Н.Ю. Буканова, А.И. Чернолев, И.М. Кириченко
 Сбор и обработка материала – Е.Н. Новожилова, Н.Ю. Буканова
 Анализ материала – Е.Н. Новожилова, В.И. Попадюк, Н.Ю. Буканова, А.И. Чернолев, И.М. Кириченко
 Обзор литературы – Е.Н. Новожилова, В.И. Попадюк, Н.Ю. Буканова, А.И. Чернолев, И.М. Кириченко

Contribution of authors:

The concept and design of the study – Elena N. Novozhilova, Valentin I. Popadyuk, Natalia Yu. Bukanova
 Text writing – Elena N. Novozhilova, Valentin I. Popadyuk, Natalia Yu. Bukanova, Anna I. Chernolev, Irina M. Kirichenko
 Collection and processing of material – Elena N. Novozhilova, Natalia Yu. Bukanova
 Analysis of the material – Elena N. Novozhilova, Valentin I. Popadyuk, Natalia Yu. Bukanova, Anna I. Chernolev, Irina M. Kirichenko
 Literature review – Elena N. Novozhilova, Valentin I. Popadyuk, Natalia Yu. Bukanova, Anna I. Chernolev, Irina M. Kirichenko

Информация об авторах:

Новожилова Елена Николаевна, д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Истра, д. 27; доцент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 6; E-Novozhilova@yandex.ru
Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; lorval04@mail.ru
Буканова Наталия Юрьевна, логопед отделения опухолей головы и шеи, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, пос. Истра, д. 27; birulina-silk@mail.ru
Чернолев Анна Ильинична, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; chernolev-ai@rudn.ru
Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; loririna@yandex.ru

Information about the authors:

Elena N. Novozhilova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Head and Neck Tumors, Moscow City Oncology Hospital No 62; 27, Istra Settlement, G.O. Krasnogorsk, Moscow Region, 143423, Russia; Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; E-Novozhilova@yandex.ru
Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lorval04@mail.ru
Natalia Yu. Bukanova, Speech Therapist of the Department of Head and Neck Tumors, Moscow City Oncology Hospital No 62; 27, Istra Settlement, G.O. Krasnogorsk, Moscow Region, 143423, Russia; birulina-silk@mail.ru
Anna I. Chernolev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; chernolev-ai@rudn.ru
Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; loririna@yandex.ru

Сравнительный анализ экстрагенитальной патологии и индексов коморбидности у больных раком тела матки

Е.А. Винокурова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6779-7566>, vinokurovaelena@mail.ru

М.А. Киселева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4081-3511>, kiseleva9987@mail.ru

Д.Х. Исмаилова², <https://orcid.org/0000-0002-4315-8532>, diana15love@gmail.com

З.Ф. Курманова³, <https://orcid.org/0000-0003-3549-0639>, zalilova_92@mail.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1

³ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32

Резюме

Введение. Рак тела матки (РТМ) – злокачественная гормонозависимая опухоль, имеющая возрастные особенности, чаще встречается у женщин в пре- и постменопаузе (75%). Коморбидная патология в структуре приобретенных заболеваний несет полимодальный характер, что затрудняет диагностику соматической патологии, выбор тактики диагностических и лечебных подходов, профилактики осложнений.

Цель. Изучить структуру экстрагенитальной патологии, частоту и тяжесть коморбидности у больных РТМ с использованием индексов (CIRS, Charlson, Каплана – Файнштейна).

Материалы и методы. Проведено наблюдательное ретроспективное одномоментное исследование архивным методом, в которое включено 100 женщин с верифицированным РТМ I–III стадий. С целью оценки влияния возраста на структуру и частоту встречаемости коморбидной патологии пациенты разделены на две группы: 1-я группа (n = 39) в возрасте моложе 55 лет (включительно), 2-я (n = 61) – старше 55 лет.

Результаты. В структуре соматической патологии у больных РТМ в обеих группах наиболее часто регистрировались болезни системы кровообращения (64,1 и 91,8%), эндокринной системы, органов пищеварения (28,2 и 24,6%), нарушения обмена веществ (28,2 и 55,7%) соответственно группам. При этом у пациентов старше 55 лет статистически достоверно преобладали болезни системы кровообращения (p < 0,001), эндокринной системы и нарушения обмена веществ (p < 0,001). Среднее число нозологических форм соматической патологии достоверно ниже в 1-й группе (Me – 2) по сравнению с пациентками 2-й группы (Me – 3, p < 0,05). При применении шкалы M. Charlson для анализа частоты коморбидности в 2-й группе в 100% случаев была диагностирована соматическая патология, что достоверно выше, чем в 1-й группе, а также чаще преобладали случаи с умеренной коморбидностью (в 2,7 раза выше в 2-й группе по сравнению с 1-й) и выраженной коморбидностью (в 10 раз). При анализе частоты коморбидности по шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и индексу Каплана – Файнштейна достоверных различий в изучаемых группах не выявлено.

Выводы. У пациенток 2-й группы достоверно чаще выявлены артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, сахарный диабет 2-го типа по сравнению с пациентками 1-й группы. При проведении сравнительной характеристики методов оценки коморбидности установлено, что наиболее высокий уровень достоверности частоты коморбидной патологии зарегистрирован при применении шкалы M. Charlson (p < 0,001).

Ключевые слова: рак тела матки, экстрагенитальная патология, индекс CIRS (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric), шкалы коморбидности M. Charlson, индекс Каплана – Файнштейна

Для цитирования: Винокурова Е.А., Киселева М.А., Исмаилова Д.Х., Курманова З.Ф. Сравнительный анализ экстрагенитальной патологии и индексов коморбидности у больных раком тела матки. *Медицинский совет.* 2023;17(13):278–286. <https://doi.org/10.21518/ms2023-180>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of extragenital pathology and of comorbidity indices in patients with uterine cancer

Elena A. Vinokurova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6779-7566>, vinokurovaelena@mail.ru

Maria A. Kiseleva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4081-3511>, kiseleva9987@mail.ru

Diana K. Ismailova², <https://orcid.org/0000-0002-4315-8532>, diana15love@gmail.com

Zemfira F. Kurmanova³, <https://orcid.org/0000-0003-3549-0639>, zalilova_92@mail.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

³ Tyumen Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia

Abstract

Introduction. Cancer of the uterine body (CU) is a malignant hormone-dependent tumor with age-related characteristics, more common in pre- and postmenopausal women (75%). Comorbid pathology in the structure of acquired diseases is polymodal in nature, which makes it difficult to diagnose somatic pathology, choose tactics for diagnostic and therapeutic approaches, and prevent complications.

Aim. To study the structure of extragenital pathology, the frequency and severity of comorbidity among the patients with CU using indices (CIRS, Charlson, Kaplan – Feinstein).

Materials and methods. An observational retrospective cross-sectional study using the archival method was carried out, which included 100 women with verified RTM stages I–III. In order to assess the effect of age on the structure and incidence of comorbid pathology, patients were divided into two groups: group I (n = 39) under the age of 55 years, group II (n = 61) – over 55 years.

Results. In the structure of somatic pathology in patients with endometrial cancer in both groups, diseases of the cardiovascular system (64.1% and 91.8%), endocrine system, metabolic disorders (28.2% and 55.7%), organs digestion (28.2% and 24.6%). At the same time, diseases of the cardiovascular system ($p < 0.001$), endocrine system and metabolic disorders ($p < 0.001$) statistically significantly prevailed in patients older than 55 years. The average number of nosological forms of somatic pathology was significantly lower in group I (Me – 2), compared with patients in group II (Me – 3, $p < 0.05$). When using the M. Charlson scale to analyze the frequency of comorbidity in group II, somatic pathology was diagnosed in 100% of cases, which is significantly higher than in group I, and cases with moderate comorbidity predominated more often (2.7 times, higher in group II compared with I) and pronounced comorbidity (10 times). When analyzing the frequency of comorbidity according to the CIRS scale (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric) and the Kaplan – Feinstein index, no significant differences were found in the studied groups.

Conclusion. Patients in the second group were significantly more likely to have arterial hypertension, coronary heart disease, hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus were significantly more often detected compared to patients in group I. When conducting a comparative characteristic of methods for assessing comorbidity, it was found that the highest level of reliability in the frequency of comorbid pathology was registered when using the M. Charlson scale ($p < 0.001$).

Keywords: uterine carcinoma, uterus, extragenital pathology, index CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), comorbidity index M. Charlson, index Kaplan – Feinstein

For citation: Vinokurova E.A., Kiseleva M.A., Ismailova D.K., Kurmanova Z.F. Comparative analysis of extragenital pathology and of comorbidity indices in patients with uterine cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):278–286. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-180>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические изучения в области онкологических поражений половых органов у женщин имеют приоритетное значение в мировой медицине [1–6]. Рак тела матки (РТМ) – злокачественная гормонозависимая опухоль, исходящая из тканей слизистой или мышечной оболочки матки. РТМ имеет возрастные особенности, чаще встречается у женщин в пре- и постменопаузе (75%) [2, 4, 6–10]. По данным 2021 г., заболеваемость злокачественными новообразованиями тела матки занимает второе место в структуре онкогинекологической заболеваемости в РФ (возрастная группа заболевших от 50 до 60 лет) [4, 7, 11, 12]. При наиболее распространенном патогенетическом варианте РТМ (1-й тип) заболевание развивается на фоне длительной гиперэстрогении, относительной гипопрогестеронемии и, как следствие, гиперплазии эндометрия. Значительный этиопатогенетический «вклад» в РТМ 1-го типа приносит коморбидная экстрагенитальная патология, сопровождающаяся метаболическим синдромом (за счет выработки адипоцитами женского полового гормона – эстрогена (Е1)): ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь [13–23].

Коморбидность – это сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. Коморбидная патология в структуре

приобретенных заболеваний несет полимодальный характер, что затрудняет диагностику соматической патологии, выбор тактики диагностических и лечебных подходов у больных РТМ, особенно в пожилом возрасте (наивысший показатель заболеваемости РТМ в 65–69 лет), а также профилактики осложнений [10, 14, 24–29].

Необходимость создать универсальный инструмент оценки коморбидного статуса с целью индивидуализации подходов к терапии привела к появлению множества специализированных шкал [28, 30, 31].

Цель исследования: изучить структуру экстрагенитальной патологии, частоту и тяжесть коморбидности у больных РТМ с использованием индексов (CIRS, Charlson, Каплана – Файнштейна).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 100 больных РТМ с I–III стадией заболевания ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» (г. Тюмень), отобранных для клинического анализа, были сформированы две группы: 1-я группа (n = 39) – пациенты в возрасте моложе 55 лет, 2-я (n = 61) – старше 55 лет. До включения в исследование у всех пациенток получено письменное информированное согласие. Диагноз был поставлен впервые пациентам на основе данных гистологического исследования. Критерии включения: пациентки с диагнозом «рак тела матки I–III стадий» (по системе TNM (8-й пересмотр,

2017 г.) и классификации FIGO, 2009 г.). Критерии исключения: рак тела матки IV стадии, пациентки, имеющие зависимость от психоактивных веществ, и экстренные состояния, угрожающие жизни. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Верификацию диагнозов осуществляли в условиях многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. Всем больным в плановом порядке было проведено радикальное хирургическое лечение в плановом порядке. При послеоперационном гистологическом исследовании у 98% больных была выявлена аденокарцинома эндометрия, лейомиосаркома – 2%. По степени дифференцировки: высокодифференцированная (53%), умеренной дифференцировки (36%), низкой (11%).

Средний возраст больных РТМ составил $58,0 \pm 7,5$ года (от 37 до 74 лет).

Медиана возраста в 1-й группе составила 50 лет (от 37 до 55 лет, $M = 48,1 \pm 3,63$) и 63 года (от 56 до 74 лет, $M = 63,98 \pm 4,7$) в 2-й группе.

Учитывали все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). У каждого пациента был определен спектр сопутствующих заболеваний и рассчитаны индивидуальные индексы коморбидности: кумулятивный (CIRS, Cumulative Illness Rating Scale), M. Charlson, Каплана – Файнштейна [24, 29–31].

Проводилась статистическая обработка результатов стандартными методами анализа на персональном компьютере с использованием пакета программного обеспечения Microsoft Office 2015 (Microsoft Excel) и STATISTICA for Windows 10.0, а также статистической программы Jamovi. Расчет количественных показателей проведен в работе в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – его стандартное отклонение средней арифметической. Достоверность межгрупповых различий проверялась по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлено распределение пациенток с РТМ на стадии по классификации FIGO [12]. По стадиям основного заболевания пациентки обеих групп были сопоставимы между собой: преобладала 1-я клиническая группа (82,05 и 77,04% соответственно).

Пациентки обеих групп в 96% имели сопутствующую экстрагенитальную патологию. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у больных РТМ в сравниваемых группах была высокой: в 1-й выявлена у 87,1% (34) пациенток и у 96,7% (59) в 2-й и достоверно не различалась ($p = 0,068$). Суммарное на группу количество выявленной соматической патологии в 2-й группе было сравнительно больше – 206 случаев заболеваний, чем у пациенток в 1-й группе – 93 ($p = 0,020$; $p < 0,05$; по Манну – Уитни U) (табл. 2).

● **Таблица 1.** Распределение пациенток с раком тела матки на стадии (FIGO)

● **Table 1.** Stage distribution of all cases (FIGO) UC

Стадии рака	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	p
I	32 (82,05)	47 (77,04)	>0,05
II	4 (10,25)	9 (14,75)	>0,05
III	3 (7,7)	5 (8,1)	>0,05

● **Таблица 2.** Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у пациенток, страдающих раком тела матки

● **Table 2.** The frequency of occurrence of extragenital pathology in patients suffering from UC

Характеристика экстрагенитальной патологии	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	p
Наличие экстрагенитальных заболеваний	34 (87,2)	59 (96,7)	0,068
Всего заболеваний (сумма)	93	206*	0,020 ($p < 0,05$) (по Манну – Уитни U)
Болезни системы кровообращения	25 (64,1)	56 (91,8)***	<0,001
Болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ	11 (28,2)	34 (55,7)**	0,007 ($p < 0,01$)
Болезни почек и мочевыводящих путей	2 (5,1)	7 (11,5)	0,279
Болезни органов пищеварения	11 (28,2)	15 (24,6)	0,688
Болезни органов дыхания	3 (7,7)	2 (3,3)	0,323
Болезни крови	9 (23,1)	4 (6,6)*	0,017 ($p < 0,05$)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	3 (7,7)	8 (13,1)	0,398
Сопутствующие онкологические заболевания	4 (10,3)	7 (11,5)	0,879

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

В структуре соматической патологии у больных раком тела матки в обеих группах наиболее часто регистрировались болезни системы кровообращения (64,1 и 91,8%), эндокринной системы, нарушения обмена веществ (28,2 и 55,7%), органов пищеварения (28,2 и 24,6%) соответственно группам (табл. 2). При этом у пациентов старше 55 лет статистически достоверно преобладали болезни системы кровообращения ($p < 0,001$), эндокринной системы и нарушения обмена веществ ($p < 0,001$).

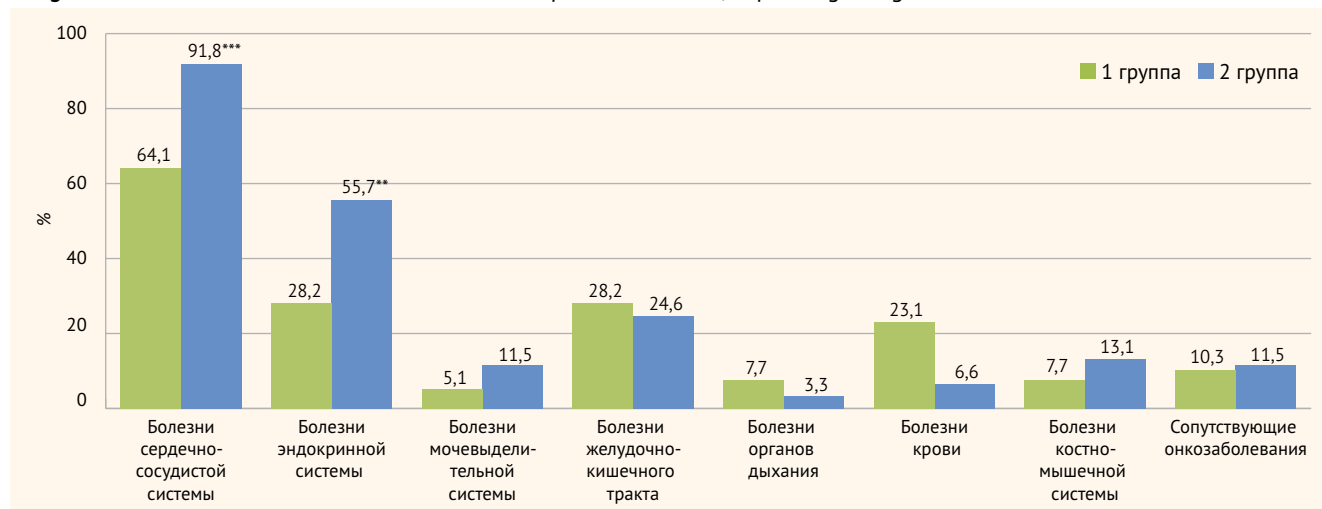
При анализе структуры заболеваний в группе болезней системы кровообращения (табл. 3) у пациентов 2-й группы выявлено преобладание артериальной гипертензии (83,6 против 61,5%, $p < 0,001$), ишемической болезни сердца (34,4 против 3,3%, $p < 0,001$). В классе эндокринных болезней и нарушений обмена веществ у больных старше 55 лет преобладали гиперлипидемии (31,1 против 2,6%, $p < 0,001$) и сахарный диабет 2-го типа (19,7 против 5,1%, $p = 0,041$, $p < 0,05$). У пациентов

● **Таблица 3.** Характеристика экстрагенитальной патологии у больных раком тела матки
 ● **Table 3.** Characteristics of extragenital pathology in patients with UC

экстрагенитальная патология	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	p
Артериальная гипертензия	24 (61,5)	51 (83,6)*	0,013 (p < 0,05)
Ишемическая болезнь сердца	2 (3,3)	21 (34,4)***	<0,001
Нарушение сердечного ритма	3 (7,7)	4 (6,6)	0,828
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3 (7,7)	6 (9,8)	0,715
Гиперлипидемии	1 (2,6)	19 (31,1)**	<0,001
Ожирение	10 (25,6)	19 (31,1)	0,554
Сахарный диабет 2-го типа	2 (5,1)	12 (19,7)***	0,041 (<0,05)
Сахарный диабет 1-го типа	0 (0)	1 (1,6)	0,422
Заболевания ЦЖ. Гипотиреоз	4 (10,3)	6 (9,8)	0,946
ХБП	2 (5,1)	7 (11,5)	0,279
Хронический гастрит	3 (7,7)	8 (13,1)	0,398
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3 (7,7)	0 (0)*	0,028 (<0,05)
Хронический панкреатит	2 (5,1)	4 (6,6)	0,769
ЖКБ и хронический холецистит	8 (20,5)	8 (13,1)	0,325
Бронхиальная астма	3 (7,7)	2 (3,3)	0,323
Анемия	9 (23,1)	4 (6,6)*	0,017 (<0,05)
Остеохондроз	3 (7,7)	5 (8,2)	0,928

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

● **Рисунок 1.** Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациенток с раком тела матки в зависимости от возраста
 ● **Figure 1.** The incidence of concomitant diseases in patients with UC, depending on age



1-й группы достоверно диагностирована анемия в 23,1% случаев, что достоверно чаще пациенток 2-й группы (6,6%, p = 0,017, p < 0,05), что объясняется постгеморрагическим генезом при меноррагиях у менструирующих пациенток.

Лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания, при этом наиболее часто встречалось сочетанное течение нескольких сопутствующих заболеваний. Женщины 2-й группы, помимо сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чаще страдали ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, это связано с обменными нарушениями. Эндокринные заболевания приводят к нарушению секреции гонадотропных гормонов (ГТГ), вследствие чего наступает периодическая или постоянная ановуляция, сопровождающаяся относительной или абсолютной гиперэстрогенией и прогестероновой недостаточностью, которые известны как факторы риска развития злокачественных опухолей женской половой сферы (рис. 1) [15, 19, 21, 22, 28].

В группе пациентов старше 55 лет чаще выявлялись случаи с несколькими экстрагенитальными заболеваниями у одного пациента одновременно. Так, в 2-й группе медиана соматической патологии у одного пациента составила 3 (2–5), что достоверно больше, чем в 1-й, – 2 (1–3) (p = 0,020; p < 0,05). В 2-й группе у 29,5% пациентов диагностировано 5 и более сопутствующих заболеваний (против 7,7% (3); p < 0,01) (табл. 4).

У пациенток с РТМ отмечается высокая частота экстрагенитальной патологии, которая связана с возрастом: наблюдается прямо пропорциональная зависимость числа соматических заболеваний у одной пациентки от возраста (в 1-й группе, возраст исследуемых до 55 лет). Вместе с тем среднее значение количества соматической патологии составило 2,8, в 2-й группе (возрастной диапазон старше 55 лет) – 4,5 (рис. 2).

Анализ частоты сопутствующей патологии был проанализирован с учетом требований кумулятивного индекса коморбидности (CIRS – Cumulative Illness Rating Scale) [24, 29], используемого для оценки частоты и тяжести сопутствующей патологии (табл. 5). При сумме баллов более 6 больной имеет существенный уровень

● **Таблица 4.** Количество экстрагенитальной патологии у одной больной раком тела матки
● **Table 4.** Number of extragenital pathology in one patient with UC

Общее количество соматической патологии у одного пациента	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	p
0	5 (12,8)	2 (3,3)	0,068
1	7 (17,9)	8 (13,1)	0,509
2	10 (25,6)	16 (26,2)	0,948
3	8 (20,5)	9 (14,8)	0,455
4	6 (15,4)	8 (12,7)	0,072
5 и более	3 (7,7)	18 (29,5)**	0,009 (p < 0,01)
Медиана	2 (1–3)	3 (2–5)*	0,020 (p < 0,05)

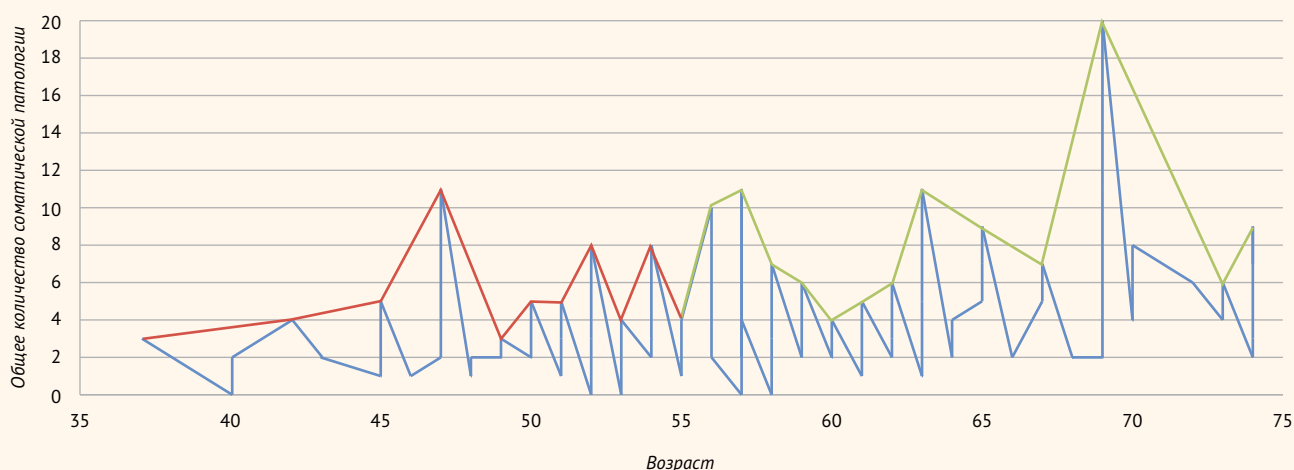
* p < 0,05, ** p < 0,01.

● **Таблица 5.** Значения индекса коморбидности CIRS
● **Table 5.** Comorbidity index CIRS values

Значения индекса коморбидности CIRS	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	p
0	3 (7,7)	2 (3,3)	0,323
1–3	12 (30,8)	11 (18,0)	0,140
4–6	16 (41,0)	18 (29,5)	0,236
7–9	4 (10,3)	15 (24,6)	0,075
≥10	4 (10,3)	15 (24,6)	0,075
≤6	31 (79,5)	30 (49,2)***	0,002 (p < 0,01)
≥7	8 (20,5)	31 (50,8)**	0,002 (p < 0,01)
Медиана баллов	4 (2–6)	7 (4–10)*	0,013 (p < 0,05)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

● **Рисунок 2.** Корреляция возраста и количества экстрагенитальных заболеваний
● **Figure 2.** Correlation of age and extragenital pathology



коморбидности и значительные ограничения по терапии злокачественных новообразований. Частота коморбидности с учетом индекса CIRS в 1-й группе составила 92,3%, медиана индекса – 4 (2–6), частота случаев с баллом ≤ 6 составила 79,5%. В 2-й группе частота коморбидности – 96,7% случаев, медиана индекса CIRS – 7 (4–10) (p = 0,013; p < 0,05), у 50,8% больных индекс CIRS был равен 7 и более баллам (против 20,5% у пациенток 1-й группы; p = 0,002; p < 0,01).

Таким образом, анализ экстрагенитальной патологии и ее коморбидности у больных РТМ на этапе его первичной диагностики указывает на высокую распространенность сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, количество которых увеличивается с возрастом. У больных обеих групп отмечается сочетанное течение нескольких сопутствующих заболеваний. При этом у больных старше 55 лет преобладали случаи с 5 и более заболеваниями – 29,5% (против 7,7%; p < 0,01), медиана коморбидной патологии в соответствии с индексом CIRS составила 7 (4–10) (против 4 (2–6); p < 0,05).

Для выбора оптимального инструмента оценки коморбидности у больных РТМ проведено сравнение оценочной роли индекса CIRS с другими известными индексами коморбидности, наиболее полно отражающими разнообразие, тяжесть сопутствующей патологии и имеющими прогностическое значение, М. Charlson и Каплана – Файнштейна.

Анализ частоты сопутствующих экстрагенитальных заболеваний в соответствии с индексом М. Charlson показал схожую с индексом CIRS тенденцию увеличения коморбидной патологии с возрастом. Так, у больных 2-й группы сопутствующие экстрагенитальные заболевания были зарегистрированы в 100% случаев, а в 1-й – в 79,5% (табл. 6).

В 2-й группе медиана значения индекса М. Charlson [30] была выше и составила 3 (2–5), преобладали больные с индексом коморбидности 3 и более балла – 67,2%. В 1-й группе медиана индекса коморбидности была ниже и составила 1 (1–2) балл, преобладали пациенты с индексом коморбидности 1–2 балла – 48,7%.

Используя результаты анализа коморбидности по значениям индекса M. Charlson, проведена оценка риска смертности в сравниваемых группах. У больных 2-й группы преобладали случаи с прогнозом риска смертности 52% для пациентов с умеренной коморбидностью (3–4 балла индекса M. Charlson) и 85% (5 и более баллов индекса M. Charlson), т.е. 41 против 15,4%, $p = 0,007$; $p < 0,01$ и 26,2 против 2,6%, $p = 0,002$; $p < 0,01$ соответственно). В 1-й группе у больных преобладали варианты с прогнозом риска смертности 12%: 0 баллов по M. Charlson и 26%: 1–2 балла по M. Charlson (20,5 ($p < 0,001$) и 48,7 против 27,9%, $p = 0,034$; $p < 0,05$ соответственно) (табл. 6).

При анализе коморбидности с помощью индекса Каплана – Файнштейна также показана высокая частота случаев коморбидности в обеих группах – 92,3 и 95,1% (табл. 7) [31]. В 1-й группе медиана баллов индекса Каплана – Файнштейна составила 4 (2–6), преобладали случаи с 6 и менее баллами – 76,9%. У пациентов 2-й группы медиана баллов – 5 (3–9) ($p < 0,05$) и преобладали случаи с индексом коморбидности 7 и более баллов – 47,5% ($p < 0,05$).

Все выбранные индексы коморбидности CIRS, M. Charlson, Каплана – Файнштейна демонстрируют сравнительно сопоставимую характеристику в группах больных РТМ: высокую распространенность экстрагенитальной патологии независимо от возраста, преобладание коморбидной патологии с высокими индексами коморбидности у пациентов старше 55 лет (табл. 8).

Нами также проведена оценка роли выявленной соматической патологии у больных РТМ на тяжесть коморбидного состояния с целью установления наиболее значимой для прогноза экстрагенитальной патологии, а также определения оптимального варианта для ее учета при расчете индекса коморбидности (табл. 9). В табл. 9 указаны статистически значимые характеристики соматического статуса у больных РТМ при диагностике и оценке тяжести коморбидности.

Таким образом, согласно результатам корреляционного анализа у больных РТМ коморбидность увеличивается с возрастом, также зависит от длительности постменопаузального периода. Весомую роль в формировании коморбидности и ее тяжести играют не все диагностированные соматические заболевания. Наиболее заметная корреляция тяжести индекса коморбидности установлена для ожирения, умеренные корреляции – для артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, гиперлипидемии, сахарного диабета 2-го типа, которые достоверно чаще диагностировались у пациентов старше 55 лет. Также на повышение индекса коморбидности оказывали влияние заболевание щитовидной железы, хроническая болезнь почек, варикозное расширение вен нижних конечностей, хронический гастрит, хронический панкреатит, несмотря на отсутствие достоверных различий по этим заболеваниям в группах сравнения. Анемия как преобладающий диагноз в группе пациентов моложе 55 лет не показала взаимосвязи с индексами коморбидности.

При сравнении результатов анализа корреляционных взаимосвязей показано, что индексы коморбидности CIRS

● **Таблица 6.** Анализ показателей индекса M. Charlson

● **Table 6.** Analysis of M. Charlson index indicators

Значения индекса коморбидности M. Charlson	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	p
0	8 (20,5)	0 (0)***	<0,001
1	14 (35,9)	7 (11,5)**	0,003 ($p < 0,01$)
2	10 (25,6)	11 (18,0)	0,362
3	3 (7,7)	21 (30,4)**	0,002 ($p < 0,01$)
4	2 (5,1)	6 (9,8)	0,397
5	1 (2,6)	12 (19,7)*	0,013 ($p < 0,05$)
6	0 (0)	0 (0)	
7	0 (0)	4 (6,6)	0,103
8	0 (0)	0 (0)	
9	1 (2,6)	0 (0)	0,209
1–2 (низкая коморбидность)	19 (48,7)	17 (27,9)*	0,034 ($p < 0,05$)
3–4 (умеренная коморбидность)	6 (15,4)	25 (41,0)**	0,007 ($p < 0,01$)
>5 (выраженная коморбидность)	1 (2,6)	16 (26,2)**	0,002 ($p < 0,01$ тест χ^2)
Медиана баллов	1 (1–2)	3 (2–5)***	<0,001

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

● **Таблица 7.** Распределение значений индекса Каплана – Файнштейна

● **Table 7.** Distribution of Kaplan – Feinstein Index Values

Значения индекса коморбидности Каплана – Файнштейна	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	p
0	3 (7,7)	3 (4,9)	0,569
1–3	14 (35,9)	18 (29,5)	0,504
4–6	13 (33,3)	13 (21,3)***	0,181
>7	9 (23,1)	29 (47,5)**	0,014 ($p < 0,05$)
Медиана баллов	4 (2–6)	5 (3–9)*	0,029 ($p < 0,05$)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

● **Таблица 8.** Сравнение показателей разных индексов коморбидности в 1-й и 2-й группах

● **Table 8.** Comparison of indicators of different comorbidity indices in groups I and II

Значения индексов коморбидности (ИК)	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	p
ИК CIRS, медиана баллов	4 (2–6)	7 (4–10)*	0,013 ($p < 0,05$)
ИК M. Charlson, медиана баллов	1 (1–2)	3 (2–5)***	<0,001
ИК Каплана – Файнштейна, медиана баллов	4 (2–6)	5 (3–9)**	0,029 ($p < 0,05$)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

● **Таблица 9.** Взаимосвязи индексов коморбидности CIRS-G, M. Charlson, Каплана – Файнштейна при различных заболеваниях у пациентов с раком тела матки

● **Table 9.** Relationships of comorbidity indices CIRS-G, M. Charlson, Kaplan – Feinstein in various diseases in patients with UC

Показатели пациентов с РТМ	Коэффициенты корреляции индексов коморбидности у пациентов с РТМ					
	CIRS		M. Charlson		Каплана – Файнштейна	
	p (rho)	p-value	p (rho)	p-value	p (rho)	p-value
Возраст, лет	0,401***	<0,001	0,707***	<0,001	0,392***	<0,001
Менопауза, лет	0,360***	<0,001	0,603***	<0,001	0,348***	<0,001
АГ	0,462***	<0,001	0,450***	<0,001	0,439***	<0,001
ИБС	0,462***	<0,001	0,422***	<0,001	0,467***	<0,001
ВРВНК	0,292**	0,03	0,208*	0,038	0,318***	<0,001
Ожирение	0,556***	<0,001	0,313**	0,002	0,564***	<0,001
Гиперлипидемии	0,463***	<0,001	0,470***	<0,001	0,457***	<0,001
СД2	0,326***	<0,001	0,417***	<0,001	0,330***	<0,001
Заболевания ЩЖ	0,349***	<0,001	0,205*	0,041	0,338***	<0,001
Хронический панкреатит	0,282**	0,005	0,085	0,402	0,267**	0,007
Хронический гастрит	0,288**	0,004	0,143	0,157	0,241*	0,016
ХБП	0,389***	<0,001	0,329***	<0,001	0,332***	<0,001
Другая онкология	0,267**	<0,007	0,277**	0,005	0,284**	0,004

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

и Каплана – Файнштейна у пациентов с РТМ наиболее полно отражают влияние имеющейся экстрагенитальной патологии и могут быть рекомендованы для первичной оценки наличия коморбидной патологии и ее тяжести. Индекс M. Charlson также показал аналогичные взаимосвязи по большинству значимых для больных РТМ заболеваний, и его можно рекомендовать для первичной оценки. Но необходимо учитывать его высокую зависимость от возраста и то, что он не отражает роли заболеваний органов пищеварения, которые часто выявляются у больных РТМ.

ВЫВОДЫ

1. У больных РТМ выявляется высокая частота сопутствующей экстрагенитальной патологии: в 1-й группе (возраст до 55 лет) – 87,2% случаев, а в 2-й группе (старше 55 лет) – 96,7% случаев. В 1-й группе среднее значение количества нозологических форм соматической патологии составило 2,8, в 2-й группе – 4,5, что достоверно отличается: ниже в 1-й группе (Me – 2) по сравнению с пациентками 2-й группы (Me – 3; p < 0,05).

2. В структуре экстрагенитальной патологии у больных РТМ 1-й группы достоверно реже встречаются болезни системы кровообращения, эндокринной системы и обмена веществ. У пациенток 2-й группы достоверно чаще выявлены артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, сахарный диабет 2-го типа по сравнению с пациентками 1-й группы.

3. При применении шкалы M. Charlson для анализа частоты коморбидности в 2-й группе в 100% случаев была диагностирована соматическая патология, что

достоверно выше, чем в 1-й группе, а также чаще преобладали случаи с умеренной коморбидностью (в 2,7 раза выше в 2-й группе по сравнению с 1-й) и выраженной коморбидностью (в 10 раз).

4. При анализе частоты коморбидности по шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric) и индекса Каплана – Файнштейна достоверных различий в изучаемых группах не выявлено. По тяжести коморбидности по шкале CIRS достоверно выше в 2-й группе частота случаев с высокой коморбидностью (более 7 баллов) – в 2,5 раза по сравнению с 1-й группой. При оценке тяжести с применением индекса Каплана – Файнштейна достоверно выше у пациентов 2-й группы случаи с индексом коморбидности – 7 и более баллов (в 2 раза).

5. При проведении сравнительной характеристики методов оценки коморбидности выявлено, что наиболее высокий уровень достоверности частоты коморбидной патологии зарегистрирован при применении шкалы M. Charlson (p < 0,001). По достоверности диагностики частоты и тяжести соматической патологии у больных РТМ индексы CIRS, Каплана – Файнштейна демонстрируют сравнительно сопоставимую характеристику.

Таким образом, оптимальным методом оценки коморбидности сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у больных РТМ является шкала M. Charlson, включающая весь спектр заболеваний, этиопатогенетически обуславливающих развитие и прогрессирование данной онкологической патологии.

Поступила / Received 10.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2023
Принята в печать / Accepted 22.05.2023

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A., Marini C., Sessa C. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl. 6):vi33–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *Russia: malignant neoplasm morbidity and mortality in 2021*. Moscow: Hertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of FSBI NMRR of the Ministry of Health of Russia; 2022. 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf.
- Amant F., Mirza M.R., Koskas M., Creutzberg C.L. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;2(131):96–104. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>.
- Malpica A., Euscher E.D., Hecht J.L., Ali-Fehmi, Quick C.M., Singh N. et al. Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the international society of gynecologic pathologists. *Gynecol Pathol.* 2019;38(1):9–24. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000552>.
- Van den Bosch T., Coosemans A., Morina M., Timmerman D., Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(2):257–266. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.08.002>.
- Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Коган Е.А. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология.* 2015;(3):40–44. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Chastota-vyyavleniya-i-struktura-giperplazii-endometriya-v-razlichnye-vozrastnye-periody.html>.
- Dumanovskaja M.R., Chernukha G.E., Asaturova A.V., Kogan E.A. The detection rate and pattern of endometrial hyperplasia in different age periods. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2015;(3):40–44. (In Russ.). Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Chastota-vyyavleniya-i-struktura-giperplazii-endometriya-v-razlichnye-vozrastnye-periody.html>.
- Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(37):e8034. <https://doi.org/10.1097/JMD.00000000000008034>.
- Wright J.D., Buck A.M., Shah M., Burke W.M., Schiff P.B., Herzog T.J. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1214–1219. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8150>.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>.
- Матейкович Е.А., Солдатова Е.А., Белов В.П., Хамитова З.Ф. Сравнительный анализ структуры соматической патологии у больных миомой и раком тела матки. *Медицинская наука и образование Урала.* 2020;(4):11–15. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-4-11-15>.
- Matejkovich E.A., Soldatova E.A., Belov V.P., Hamitova Z.F. Comparative analysis of the structure of somatic pathology in patients with myoma and uterine cancer. *Medicinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2020;(4):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-4-11-15>.
- Федоров Н.М., Зотов П.Б., Подгальная Е.Б., Налетов А.А., Максимова Н.А., Абалканова М.М. и др. Анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований органов женской половой сферы в тюменской области в 2012–2016 гг. *Академический журнал Западной Сибири.* 2018;14(5):15–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36633695>.
- Fedorov N.M., Zotov P.B., Podgal'naja E.B., Naljetov A.A., Maksimova N.A., Abalkanova M.M. et al. Analysis of morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female genital organs in the Tyumen region in 2012–2016. *Akademical Journal of West Siberia.* 2018;14(5):15–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36633695>.
- Ашрафян Л.А., Тюляндина А.С., Берлев И.В., Кузнецов В.В., Шевчук А.С., Новикова Е.Г. и др. *Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: <https://rrcrst.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii/%D0%A0%D0%B0%D0%BA%D0%B8%20%D1%82%D0%BA%D0%B8%20%D0%B8%20%D1%81%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D1%8B%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf>.
- Ashrafyan L.A., Tyulyandina A.S., Berlev I.V., Kuznetsov V.V., Shevchuk A.S., Novikova E.G. et al. *Uterine corpus cancer and uterine sarcomas: clinical guidelines.* 2021. (In Russ.) Available at: <https://rrcrst.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii/%D0%A0%D0%B0%D0%BA%D0%B8%20%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8%20%D1%81%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D1%8B%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf>.
- Mariosa D., Smith-Byrne K., Richardson T.G., Ferrari P., Gunter M.J., Papadimitriou N. et al. Body size at different ages and risk of 6 cancers: a mendelian randomization and prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(9):1296–1300. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac061>.
- Лактионов К.П., Николаенко Л.О., Беришвили А.И. Метаболический синдром и рак органов репродуктивной системы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2014;(2):56–58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-i-rak-organov-reproduktivnoy-sistemy-obzor-literatury>.
- Laktionov K.P., Nikolaenko L.O., Berishvili A.I. Metabolic syndrome and reproductive organ cancers: a review of literature. *Opuholi Zenskoj Reprodukivnoj Sistemy.* 2014;(2):56–58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-i-rak-organov-reproduktivnoy-sistemy-obzor-literatury>.
- Wang H.L., Ren Y.F., Yang J., Qin R.Y., Zhai K.H. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(4):2515–2519. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.4.2515>.
- Бышевский А.Ш., Винокурова Е.А., Яскевич Н.Н., Малхазова М.Т., Шевлюкова Т.П. Влияние радикального оперативного лечения у больных раком матки на состояние антиоксидантной защиты и гемостаза. *Медицинская наука и образование Урала.* 2009;(1):63–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22797840>.
- Byshvskiy A.Sh., Vinokurova E.A., Yaskovich N.N., Malhazova M.T., Shevlyukova T.P. Influence of radical surgical treatment in patients with uterine cancer on the state of antioxidant protection and hemostasis. *Medicinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2009;(1):63–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22797840>.
- Dinkel Spiel H.E., Wright J.D., Lewin S.N., Herzog T.J. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:583891. <https://doi.org/10.1155/2013/583891>.
- Fan Z., Li H., Hu R., Liu Y., Liu X., Gu L. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage IA endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(2):385–393. <https://doi.org/10.1097/JGC.0000000000001164>.
- Kitchener H., Swart A.M., Qian Q., Amos C., Parmar M.K. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125–136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61766-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61766-3).
- Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F., Alberto Lissoni A., Signorelli M., Scambia G. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1707–1716. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn397>.
- Fishman D.A., Roberts K.B., Chambers J.T., Kohorn E.I., Schwartz P.E., Chambers S.K. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol.* 1996;61(2):189–196. <https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0123>.
- Matei D., Filiaci V., Randall M.E., Mutch D., Steinhoff M.M., DiSilvestro P.A. et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Eng J Med.* 2019;380(24):2317–2326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813181>.
- Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач.* 2013;(8):78–82. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost>.
- Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Lechaschi Vrach.* 2013;(8):78–82. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost>.
- Гамеева Е.В., Степанова А.М., Ткаченко Г.А., Гриднев О.В., Свиридов С.В., Шестопалов А.Е. Комплексная реабилитация онкологических пациентов. *Современная онкология.* 2022;1(24):89–96. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201476>.
- Gameeva E.V., Stepanova A.M., Tkachenko G.A., Gridnev O.V., Sviridov S.V., Shestopalov A.E. comprehensive rehabilitation of cancer patients: a review. *Journal of Modern Oncology.* 2022;1(24):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201476>.
- Оганов Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(6). 98 с. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Oganov R.G. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2017;16(6). 98 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
- Базарбекова Р.Б., Бектаева И.С., Конярбаева А.Б., Оксикбаева Г.Б., Алибек А.О., Игиснинова К.К. и др. Взаимосвязь сахарного диабета 2 типа и онкологических заболеваний. *Медицина (Алматы).* 2019;(4):18–24. <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2019-202-4-18-24>.

- Bazarbekova R.B., Bektaeva I.S., Konyrbaeva A.B., Oksikbaeva G.B., Alibek A.O., Iginova K.K. et al. The relationship between diabetes mellitus type 2 and oncological diseases. *Medicine (Almaty)*. 2019;(4):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2019-202-4-18-24>.
28. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я. С-реактивный белок как индикатор полиморбидности у больных артериальной гипертензией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):58–64. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220209>.
Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya. C-reactive protein as an indicator of polymorbidity in patients with arterial hypertension. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal*. 2022;42(2):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220209>.
29. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>.
30. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):37–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
31. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*. 1974;27(7–8):387–404. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(74\)90017-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(74)90017-4).

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Винокурова, М.А. Киселева

Написание текста – Е.А. Винокурова, Д.Х. Исмаилова

Сбор и обработка материала – Е.А. Винокурова, З.Ф. Курманова, М.А. Киселева

Редактирование – Е.А. Винокурова

Contribution of the authors:

Concept and design of the study – Elena A. Vinokurova, Maria A. Kiseleva

Text writing – Elena A. Vinokurova, Diana K. Ismailova

Data collection and processing – Elena A. Vinokurova, Zemfira F. Kurmanova, Maria A. Kiseleva

Editing – Elena A. Vinokurova

Информация об авторах:

Винокурова Елена Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; vinokurovaelena@mail.ru

Киселева Мария Александровна, студент лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; kiseleva9987@mail.ru

Исмаилова Диана Хусейновна, студент факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1; diana15love@gmail.com

Курманова Земфира Файзировна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; zalilova_92@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Vinokurova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; vinokurovaelena@mail.ru

Maria A. Kiseleva, Student of the Faculty of General Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; kiseleva9987@mail.ru

Diana K. Ismailova, Student of the Faculty Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; diana15love@gmail.com

Zemfira F. Kurmanova, Obstetrician-Gynecologist, Tyumen Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia; zalilova_92@mail.ru

Использование технологий биологической обратной связи в клинической практике

В.М. Рузинова^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0007-5720-5014>, veraruzinova7@gmail.com

Ю.В. Долгополова³, <https://orcid.org/0009-0006-8011-0307>, juliadolgopolova98@gmail.com

Д.С. Петелин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>, petelinhome1@yandex.ru

О.Ю. Сорокина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>, msolgasorokina@mail.ru

Б.А. Волель^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>, Beatrice.volel@gmail.com

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

² Центр традиционного акушерства и комплексной персонализированной медицины; 115093, Россия, Москва, ул. Павловская, д. 18, стр. 2

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Резюме

В последние десятилетия метод биологической обратной связи (БОС) получил широкое распространение в качестве варианта немедикаментозного лечения ряда соматических, неврологических и психических расстройств. Метод БОС основан на зависимости между вегетативными и психическими функциями; в ходе работы с устройством осуществляется «возврат» информации о динамике состояния пациента в доступной для него звуковой или визуальной форме. Эффективность БОС-терапии прежде всего обусловлена коррекцией состояния пациента на основе выделения индивидуального эталона его психофизиологического состояния, что дает возможность эффективно реализовывать реабилитационную программу в доступном для пациента темпе в процессе достижения им большей осведомленности о физиологических функциях своего организма, работая поступательно и поддерживая мотивацию такого пациента в зоне успеха, тем самым влияя на течение патологического процесса. В настоящем обзоре освещены исторические предпосылки для создания метода БОС и принципиальные механизмы действия, а также представлен краткий обзор исследований эффективности метода при различных заболеваниях соматического профиля, психических и неврологических расстройствах. Обсуждаемые данные убедительно свидетельствуют в пользу того, что БОС достоверно снижает медикаментозную нагрузку при таких заболеваниях, как гипертоническая болезнь, эпилепсия, СДВГ, хронические боли, тревожные расстройства, аутизм и др., при этом метод практически не имеет противопоказаний за исключением острого психоза, фотосенситивной эпилепсии и выраженного слабоумия. В связи с этим метод БОС заслуживает более интенсивного внедрения в клиническую практику при различных заболеваниях.

Ключевые слова: биологическая обратная связь, адаптивное биоуправление, neurofeedback, БОС-тренинг, БОС-обучение, ЭЭГ-биологическая обратная связь, ЭЭГ-БОС, альфа-стимулирующий тренинг, АСТ

Для цитирования: Рузинова В.М., Долгополова Ю.В., Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Волель Б.А. Использование технологий биологической обратной связи в клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(13):288–296. <https://doi.org/10.21518/ms2023-245>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of biofeedback techniques in clinical practice

Vera M. Ruzinova^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0007-5720-5014>, veraruzinova7@gmail.com

Yulia V. Dolgoplova³, <https://orcid.org/0009-0006-8011-0307>, juliadolgopolova98@gmail.com

Dmitry S. Petelin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>, petelinhome1@yandex.ru

Olga Yu. Sorokina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>, msolgasorokina@mail.ru

Beatrice A. Volel^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>, Beatrice.volel@gmail.com

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

² Limited Liability Company Center for Traditional Midwifery and Comprehensive Personalized Medicine; 18, Bld. 2, Pavlovskaya St., Moscow, 115093, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

In the past decades, biofeedback has become a widely adopted non-pharmacological option in the management of a variety of somatic, neurological, and psychiatric conditions. The biofeedback method is based on the associations between one's vegetative and mental functions; during a session with the device, information about the change in his/her condition over time is “returned” to the patient

as accessible aural or visual stimuli. The efficacy of biofeedback treatment may primarily be attributed to improvements in the state of the patients based on establishing an individual model of his/her best psychophysiological state, enabling effective rehabilitation activities at a rate suitable for each patient along with ensuring better awareness of the patient of his/her body functions; such an intervention is stepwise and helps sustain the patient's motivation for success, thus affecting the pathological condition. This review describes the historical prerequisites for the development of biofeedback techniques and the principal mechanisms of their action; a brief summary of studies looking at the efficacy of this method in various somatic, neurological, and psychiatric conditions is also provided. The presented data clearly indicate that the use of biofeedback results in a decreased medication load in patients suffering from conditions such as arterial hypertension, epilepsy, ADHD, chronic pain, anxiety disorders, autism etc. while there are practically no contraindications for this method, except for acute psychosis, photosensitive epilepsy, and severe cognitive impairment. In this connection, clinical implementation of biofeedback techniques should be intensified in a variety of conditions.

Keywords: biofeedback, adaptive biofeedback, neurofeedback, biofeedback training, BF-training, EEG-biofeedback, alpha-stimulation training, AST

For citation: Ruzinova V.E., Dolgoplova Yu.V., Petelin D.S., Sorokina O.Yu., Volel B.A. The use of biofeedback techniques in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):288–296. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-245>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия, несмотря на неуклонный рост доступных фармакологических препаратов, свою актуальность сохраняют психотерапевтические и нелекарственные биологические методы терапии. К числу наиболее перспективных методик, позволяющих объединить психотерапию и нелекарственные биологические подходы, относятся метод биологической обратной связи (БОС) и его модификации [1].

Настоящий обзор посвящен историческим предпосылкам для создания обсуждаемой методики, принципиальным механизмам действия и краткому обзору эффективности при различных медицинских состояниях.

Биологической основой метода БОС является принцип обратной связи, выступающий в качестве основы организации физиологических функций в рамках теории функциональных систем, впервые изложенной П.К. Анохиным в 1930-х гг. [2, 3]. П.К. Анохин предположил, что обратным связям принадлежит решающая роль в формировании внешних и внутренних приспособительных реакций организма, включая психические акты.

В дальнейшем были получены данные, доказавшие, что в отдельных локальных зонах коры больших полушарий есть представительства вегетативной нервной системы, что сформировало теоретический базис для регуляции вегетативных проявлений посредством БОС [4].

Экспериментальные доказательства были получены в 60-е гг. прошлого века в США. Тогда L. DiCara и N. Miller [5] продемонстрировали выработку у животных висцеральных условных рефлексов оперантного типа; M. Sterman [6] – повышение порога судорожной готовности после условно-рефлекторного усиления сенсомоторного ритма в центральной извилине коры головного мозга. Наконец, J. Kamiya [7] доказал способность испытуемых произвольно изменять параметры электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при наличии обратной связи.

В России значимый вклад в развитие адаптивного нейробиоуправления внесли М.В. Штарк, Н.Н. Василевский, С.И. Сороко [8–10]. Они описали закономерности раздельной стимуляции левого и правого полушарий, что

позволило адекватно оценивать резервы функциональной подвижности ЭЭГ [8]. С.И. Сороко и В.В. Трубачев рассмотрели адаптивное биоуправление как нейрональный механизм оперантного обучения и изучили комплексные реакции центральной и вегетативной нервной системы при использовании БОС-технологий [9].

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ БОС

БОС – это процесс обучения осознанному волевому управлению внутренними органами и системами организма с целью психофункциональной реабилитации и редукции определенных симптомов заболевания. Зависимость между вегетативными и психическими функциями является основой метода БОС. Обострение восприятия симптомов заболевания и предшествующих им ощущений позволяет разработать стратегию поведения, необходимую для устранения симптома. Сигналы обратной связи помогают пациенту сформировать, запомнить и использовать новый навык регуляции функций.

В процессе работы пациента с высокочувствительным регистрирующим и преобразующим прибором, ведущим постоянный мониторинг различных физиологических показателей, осуществляется «возврат» информации о текущей динамике состояния пациента в доступной для него аудиальной и визуальной формах, определяемых клиническим протоколом.

Протокол БОС – это совокупность условий, регламентирующих проведение БОС-процедуры. Все БОС-протоколы делятся на 2 группы, первая из которых – протоколы нейробиоуправления («neurofeedback»), основанные на снятии и произвольной регуляции различных параметров ЭЭГ головного мозга (амплитуда, мощность, когерентность и т. д. основных ритмов ЭЭГ). Нейробиоуправление эффективно используется для лечения заболеваний нервной [6, 11–14] и сердечно-сосудистой систем [15]. Наиболее эффективным в этом направлении является альфа-стимулирующий тренинг (АСТ), который, как и когнитивный тренинг, основан на балансе бета-и тета-частот. Вторая группа – непосредственно «biofeedback», в рамках которого осуществляется модификация

показателей вегетативной (симпатико-парасимпатической) активации (кардиограмма, электромиограмма, частота сердечных сокращений, температура, проводимость кожи, фотоплетизмограмма, дыхание и др.) [16].

Эффективность БОС-терапии прежде всего связана с коррекцией состояния пациента на основе выделения индивидуального эталона его психофизиологического состояния. Это дает возможность эффективно реализовывать реабилитационную программу в доступном для пациента темпе в процессе достижения им большей осведомленности о физиологических функциях своего организма, работая поступательно и поддерживая мотивацию такого пациента в зоне успеха, тем самым влияя на течение патологического процесса.

Термин БОС применим к процессу непосредственного контроля за показателями какой-либо физиологической функции организма в режиме реального времени. При использовании полученной информации с целью модификации текущего состояния и реализации механизма саморегуляции правильнее использовать термин «адаптивное биоуправление с БОС».

Различают 2 вида адаптивного биоуправления: прямое, осуществляющее обучение произвольному управлению конкретным показателем физиологической функции, страдающей при данном заболевании, и непрямое, осуществляющееся по показателям, не являющимися специфичными для какой-либо функциональной системы, и направленное на снижение уровня эмоционального стресса как необходимого приспособительного результата [17].

Благодаря использованию методов БОС человек впервые получил возможность исследовать и регулировать показатели так называемых «непроизвольных» физиологических реакций [8], таких как частота сердечных сокращений, электрическая активность мозга, параметры электропроводности и температура кожи, а также другие висцеральные и вегетативные функции.

Широкое применение БОС-терапии в разных областях клинической, восстановительной и превентивной медицины привело к появлению двух теорий эффективности методов биоуправления:

1. Когнитивная модель предполагает, что терапевтические ожидания пациента, его мотивация и психологический настрой приводят к регрессии симптома [4].
2. Концепция инициации изначально предполагает, что человек сам способен управлять своими физиологическими функциями, однако не имеет положительного подкрепления и подтверждения в виде обратной связи. Работа под мониторингом БОС-аппаратуры является подкрепляющим фактором, способствующим обучению пациента [12, 18].

Кроме того, ряд авторов полагают, что успешность БОС-тренингов может напрямую зависеть от личностных качеств пациента. Т.А. Айвазян связывает ее с радикализмом, повышенной активностью, склонностью к экспериментированию и перемене деятельности [19]. S. Tsutsui et al. предполагают, что эффективность тренингов биоуправления зависит от степени мотивации, социальной адаптации и коммуникабельности [14].

ПРИМЕНЕНИЕ БОС В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В ходе анализа доступной литературы удалось идентифицировать клинические исследования эффективности применения БОС при лечении мигрени и головной боли напряжения (ГБН), фибромиалгии, бессонницы, психосоматических расстройств, гипертонической болезни, аутизма, олигофрении, психоиммунологических нарушений, эпилепсии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и других состояний.

Мигрени и головная боль напряжения

J.E. Walker было апробировано использование метода нейробиоуправления для работы с людьми, страдающими мигренью [20]. В исследовании участвовал 71 пациент в возрасте от 17 до 62 лет, страдающий мигренозными головными болями. Из них 46 пациентов прошли лечение методами нейробиоуправления, а 25 продолжали медикаментозную терапию. Пациенты находились под наблюдением не менее одного года. Количество 30-минутных сеансов нейробиофидбэка варьировало от 12 до 32 сеансов (в среднем 24 сеанса). На каждом сеансе поощрялось повышение активности при частоте 10 Гц (альфа-диапазон) и снижение активности при частоте 21–30 Гц (бета-диапазон). В отношении каждой области мозга (от 1 до 4), где наблюдалось аномальное повышение бета-активности, проводилось 5 сеансов. Наиболее часто отклонения регистрировали в теменной, центральной и лобной областях. Оценка частоты возникновения мигренозных болей проводилась 1 раз в месяц по результатам ведения дневников пациентами. По завершении тренингов полное прекращение мигрени отмечалось в 54% случаев, а 39% обследуемых отмечали снижение частоты эпизодов мигрени в 2 раза и более. Только у одного пациента не наблюдалось уменьшения частоты мигренозных болей. В контрольной группе (лица, проходившие лекарственную терапию) в большинстве случаев (68%) частота приступов мигрени не изменилась: 8% пациентов отметили снижение частоты приступов на 50% и более, а 2% – менее чем на 50%.

В 2008 г. Y. Nestoriuc et al. был выполнен обзор 94 исследований эффективности БОС у пациентов с мигренью и ГБН [21]. Объединение данных в этом метаанализе было выполнено отдельно для двух изучаемых заболеваний.

Основными результатами были умеренно высокие и высокие средние значения величины эффекта для БОС у взрослых пациентов с мигренью и ГБН. Эффект лечения оставался стабильным в течение всего периода наблюдения, составившего в среднем 14 месяцев, как при анализе в популяции пациентов, достигших первичной конечной точки исследования, так и по данным анализа в популяции участников, получавших терапию в соответствии с назначенной (популяция ИТТ). Наибольшее улучшение наблюдалось со стороны частоты эпизодов головной боли, которая была основной переменной результата. Кроме того, статистически значимые величины эффекта были продемонстрированы для воспринимаемой самоэффективности, симптомов тревоги и депрессии, а также объема потребления препаратов.

При электромиографической обратной связи у пациентов с ГБН наблюдалось уменьшение мышечного напряжения в областях, связанных с болью.

БОС была во всех случаях более эффективна, чем пребывание в листе ожидания и мониторинг головной боли, а электромиографическая обратная связь при ГБН выявила дополнительные статистически значимые эффекты БОС по сравнению с плацебо и релаксационной терапией. В исследовании приводятся уровни эффективности (мигрень: эффективность, уровень 4; ГБН: эффективность и специфичность, уровень 5) и рекомендации для будущих исследований.

Фибромиалгия

В 2013 г. J.A. Glombiewski, K. Bernardy и W. Häuser опубликовали метаанализ, который включал в себя 7 исследований (321 пациент) по ЭЭГ-БОС и ЭМГ-БОС. Количество сеансов варьировало от 6 до 22, продолжительность сеансов составляла от 30 минут до 3 часов. Применение БОС приводило к значимому снижению интенсивности боли по сравнению с контрольными группами, при большой величине эффекта ($g = 0,79$; 95% ДИ: 0,22–1,36). Анализ в подгруппах показал, что только ЭМГ-БОС, но не ЭЭГ-БОС значимо снижала интенсивность боли по сравнению с контрольными группами ($g = 0,86$; 95% ДИ: 0,11–1,62). Применение БОС не оказало значимого влияния на проблемы со сном, депрессию, усталость или качество жизни, связанное со здоровьем, по сравнению с контрольной группой [22].

В 2021 г. группа китайских ученых [23] провела исследование применения методов нейробиоуправления в лечении пациентов с фибромиалгией. В эксперименте длительностью 8 недель участвовало 80 пациентов: 60% из них были случайным образом определены в группу лечения фибромиалгии с использованием нейробиоуправления с целью обучения управлению альфа-ритмами головного мозга, а 20% получали поддержку по телефону.

Результаты исследования достоверно показали, что использование методов БОС привело к значимому уменьшению тяжести симптомов фибромиалгии ($B = -16,41$, $SE = 3,76$, $p < 0,001$), сокращению времени до наступления сна ($B = -25,33$, $SE = 9,02$, $p = 0,005$) и повышению внимания у пациентов группы ($B = -1,38$, $SE = 0,55$, $p = 0,013$), которая проходила лечение с использованием нейробиоуправления. В отличие от более ранней работы J.A. Glombiewski et al., в этом исследовании была показана высокая эффективность применения ЭЭГ-БОС в лечении фибромиалгии и сопровождающих ее симптомов задержки засыпания.

Бессонница

Бессонница может выступать в качестве самостоятельного расстройства или наблюдаться в структуре ряда соматических и психических заболеваний [24, 25]; метод БОС изучали как для лечения первичной бессонницы, так и бессонницы при различных заболеваниях.

В 2009 г. A. Cortoos et al. получили значимые показатели улучшения качества сна [26]. Работа проводилась с 17 пациентами в возрасте от 18 до 60 лет, страдающими первичной бессонницей, 9 из которых были рандомизированы в группу нейробиоуправления, 8 – в группу биофидбэка (ЭМГ-БОС с аномальным напряжением мышц

лба). Пациенты знали о существовании 2 протоколов, но не знали, к какому будут отнесены. В исследовании участвовали 12 добровольцев без нарушений сна в качестве контрольной группы. Все участники прошли полисомнографическое исследование до и после прохождения лечения. Программа состояла из 20 занятий с периодичностью 2 или 3 раза в неделю в течение 8 недель.

Повторный анализ полисомнографических данных выявил значимый основной эффект до и после лечения для показателей времени до наступления сна (SL) ($F(1,15) = 10,56$; $p < 0,01$; $r = 0,41$) и пробуждения после наступления сна (WASO) ($F(1,15) = 5,77$; $p < 0,05$; $r = 0,27$). В группе нейробиоуправления SL уменьшилось на 39,7%, WASO – на 53,6%, в то время как в группе биофидбэка эти показатели уменьшились на 44,9 и 13,2% соответственно. Эффект взаимодействия был обнаружен для общего времени сна (TST) ($F(1,15) = 5,03$; $p < 0,05$; $r = 0,25$) только в группе нейробиоуправления. У пациентов с бессонницей, проходивших тренинг с БОС по ЭМГ, наблюдалось улучшение только показателя эффективности сна (SE) ($v2 = 4,5$; $p < 0,05$; $r = 0,63$). A. Cortoos et al. пришли к выводу, что нейробиофидбэк позволяет добиться более выраженного улучшения показателей сна, особенно общей продолжительности сна (TST), по сравнению с ЭМГ-БОС.

В 2021 г. F. Lambert-Beaudet et al. был выполнен систематический обзор 12 исследований влияния БОС-терапии на лечение бессонницы. Большинство исследований показывают, что нейробиоуправление, нацеленное на коррекцию сенсомоторного ритма в сенсомоторной коре, способно улучшить субъективное качество сна [24]. В целом нейробиофидбэк приводит к улучшению качества сна у лиц с бессонницей и уменьшению субъективных жалоб на сон. Показатели нейробиоуправления подтверждают его способность изменять электрическое функционирование мозга во время тренировок, но остается неясным, сохраняется ли этот эффект в повседневной жизни.

Бронхиальная астма

В 2013 г. группа российских ученых [27] провела исследование влияния биологической обратной связи в лечении бронхиальной астмы (БА). В исследовании приняли участие 26 пациентов с БА средней степени тяжести в возрасте от 40 до 69 лет (средний возраст $55,9 \pm 5,8$ года), поступившие на реабилитацию на 15–16-е сутки после обострения заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы (12 и 14 человек в основной и контрольной группах соответственно).

После курса БОС-терапии количество жалоб на ночные и дневные симптомы дыхательной недостаточности уменьшилось с 78 до 49% в основной группе и с 72 до 61% в контрольной группе. После повышения альфа-ритма у пациентов основной группы наблюдалось значительное уменьшение частоты использования ингаляционных бронхолитиков: с 41 до 16%, в то время как в контрольной группе частота снизилась с 46 до 22%. Жалобы астенонервотического характера полностью исчезли у 70% пациентов основной группы и у 44% пациентов контрольной группы и значительно уменьшились у 17 и 29% пациентов в основной и контрольной группах соответственно.

Инфаркт миокарда

В 2013 г. А.М. Щегольков и соавт. [27] провели исследование влияния БОС (биоакустической психокоррекции) на лечение инфаркта миокарда (ИМ). Одним из провоцирующих факторов развития данного заболевания авторы сочли чрезвычайное или длительное психоэмоциональное напряжение. Вместе с этим само заболевание является тяжелым психотравмирующим событием, в результате которого происходит перенапряжение сферы высшей нервной деятельности и повышается риск развития психических расстройств, в первую очередь большого депрессивного расстройства [28].

Курс процедур биологической обратной связи методом биоакустической коррекции состоял из 8 сеансов длительностью 30 минут каждый день или через день.

86 пациентов, перенесших ИМ в возрасте от 42 до 67 (средний возраст $56 \pm 2,2$) лет, были разделены на 2 группы: основную (ОГ) и контрольную (КГ), по 43 человека.

В результате проведенного курса реабилитации количество больных инфарктом миокарда, предъявляющих жалобы на ангинозные боли, уменьшилось с 82 до 52% в ОГ и с 80 до 63% в КГ, а число пациентов, предъявляющих жалобы на одышку, уменьшилось с 44 до 19% в ОГ и с 49 до 25% в КГ. Жалобы астеноневротического круга полностью исчезли у 72% пациентов ОГ и у 46% КГ и значительно уменьшились у 19% пациентов ОГ и у 31% пациентов КГ. В ОГ количество пациентов с симпатикотонией снизилось на 36%, в то время как в КГ – лишь на 19%. Индекс Кердо изменился с $6,7 \pm 0,8$ до $4,6 \pm 0,9$ баллов ($p < 0,05$) у пациентов ОГ и с $7,1 \pm 0,9$ до $6,2 \pm 1,2$ баллов ($p < 0,05$) у пациентов КГ.

У пациентов ОГ наблюдалось достоверное улучшение показателей по тесту Самочувствие – активность – настроение (САН): с $3,2 \pm 0,5$ до $5,3 \pm 0,6$ ($p < 0,01$) в домене самочувствия, с $3,4 \pm 0,6$ до $5,6 \pm 0,7$ ($p < 0,05$) в домене активности и с $3,8 \pm 0,7$ до $6,3 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) в домене настроения. У пациентов КГ изменения показателей по тесту САН оказались недостоверными: показатели самочувствия увеличились с $3,2 \pm 0,5$ до $5,3 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), активности – с $3,4 \pm 0,6$ до $5,6 \pm 0,7$ ($p < 0,05$), настроения – с $3,8 \pm 0,7$ до $6,3 \pm 0,9$ ($p > 0,05$).

В результате восстановительного лечения у больных ОГ и КГ была отмечена положительная динамика: уменьшились диастолический (ДО ЛЖ) и систолический объемы левого желудочка (СО ЛЖ), увеличились показатели ударного объема левого желудочка (УО ЛЖ), фракции выброса (ФВ), возросли толерантность к физической нагрузке (ТФН) и двойное произведение. Достоверно более выраженные изменения были получены в основной группе.

Реабилитация обеспечила улучшение психофизиологических показателей больных ИМ обеих групп. В ОГ отмечалось статистически достоверное снижение показателя реактивной (ситуационно обусловленной) тревожности (РТ) с $48,3 \pm 4,1$ до $34,5 \pm 3,1$ ($p < 0,01$), в КГ показатель РТ снизился с $46,5 \pm 5,1$ до $39,6 \pm 4,3$ ($p < 0,05$). Существенных изменений показателей личностной тревожности (ЛТ) не произошло ни в одной из групп.

Гипертоническая болезнь

Комбинированный температурно-миографический тренинг при терапии гипертонической болезни позволяет добиться снижения уровня артериального давления и снизить риск дальнейшего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [15, 19, 29].

В 2021 г. группа ученых провела систематический обзор литературы на английском и португальском языках с целью оценки влияния методов адаптивного биоуправления на уровни систолического и диастолического артериального давления. Во включенных исследованиях участвовало в общей сложности 462 пациента мужского и женского пола. После анализа результатов исследований было показано, что применение методов БОС-терапии при лечении гипертонической болезни значительно улучшает контроль артериального давления ($Z = 2,15$; $p = 0,03$), в большей степени влияя на диастолическое АД, снижает уровень стресса и способно облегчить контроль над другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, методы БОС могут быть использованы в качестве адъювантной терапии артериальной гипертензии [29].

90 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст $45 \pm 2,2$) с установленным диагнозом гипертонической болезни 2-й стадии, артериальной гипертензией 2–3-й степени, среднего и высокого риска участвовали в исследовании лечения гипертонической болезни методом биоакустической коррекции [27]. Пациенты были разделены на 2 группы по 45 человек в каждой.

В результате проведенного курса количество жалоб на головные боли уменьшилось с 84 до 9% в основной группе (ОГ) и с 80 до 33% в контрольной группе (КГ). Жалобы астеноневротического круга полностью исчезли у 71% пациентов, прошедших курс, и у 40% пациентов КГ и значительно уменьшились у 22% пациентов ОГ и 33% пациентов КГ.

В обеих группах отмечалось достоверное снижение как среднего систолического, так и среднего диастолического давления. В ОГ систолическое АД уменьшилось на 13,1%, диастолическое – на 13,4%, а у пациентов КГ показатели снизились на 12,2 и 9,4% соответственно.

В начале исследования в обеих группах отмечалось снижение показателей альфа-ритмов и повышение бета-ритмов. В результате лечения в ОГ было зарегистрировано увеличение доли периодов альфа-ритма с $44,3 \pm 3,2$ до $58,2 \pm 4,1\%$ ($p < 0,01$) и снижение доли периодов бета-ритма с $32,7 \pm 2,8$ до $23,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$). В КГ доля периодов альфа-ритма увеличилась с $43,2 \pm 3,3$ до $48,1 \pm 3,9\%$ ($p > 0,05$), а доля периодов бета-ритма снизилась с $31,9 \pm 3,6$ до $28,8 \pm 4,7\%$ ($p > 0,05$). Повышение альфа-ритма и понижение бета-ритма повлияли на субъективное улучшение настроения пациентов и ощущение благополучия.

СДВГ

БОС является перспективной методикой коррекции поведенческих нарушений, типичных для СДВГ [13, 30]. В 1976 г. J.F. Lubar, M.N. Shouse впервые апробировали нейробиоуправление для лечения симптоматики СДВГ [31] путем увеличения спектра мощности (СПМ)

альфа- и тета-колебаний в лобных областях [13] и уменьшения представленности бета-активности в полосе 12–21 Гц в передних отделах коры.

R. Drechsler в ряде своих исследований смог представить доказательства, что при применении ЭЭГ-тренингов в работе с пациентами с СДВГ происходит повышение бета-активности и уменьшение тета-активности [32], что приводит к повышению кровоснабжения и росту уровня метаболизма фронтальных отделов головного мозга [30].

Результаты нескольких метаанализов [33–35] указывают на то, что нейробиоуправление, основанное на стандартных протоколах при СДВГ, следует рассматривать как эффективную альтернативу медикаментозному лечению. Кроме того, один из метаанализов, включавший 10 РКИ, показал, что эффекты нейробиоуправления усиливаются со временем в отличие от эффектов лекарственной терапии, и предполагают долгосрочную эффективность БОС-терапии.

Олигофрении

В ряде исследований рассматривается применение ЭЭГ-тренингов в работе с детьми с синдромом Дауна. В исследовании T. Surmeli и A. Ertem у детей с синдромом Дауна после проведения 80–160 тренингов все участники продемонстрировали улучшение концентрации внимания, снижение импульсивности, улучшение поведения и речи, увеличение словарного запаса, а также облегчение проблем с равновесием. У всех 7 детей, прошедших обучение нейрофидбеку (НФ), наблюдалось статистически значимое ($p < 0,02$) улучшение во всех областях, которые оценивали на основе опросника и результатов беседы с родителями; также были выявлены изменения в ходе количественной ЭЭГ (QEEG) (снижение дельта- и тета-паттернов ЭЭГ) [36].

В 2010 г. эта же группа авторов использовала нейробиоуправление в работе с детьми с легкой или умеренной степенью умственной отсталости и тоже достигла улучшения поведения и внимания. 22 из 23 пациентов, прошедших обучение, продемонстрировали клиническое улучшение по данным опросника DPC-P (контрольный список поведения, связанного с развитием) с отчетами QEEG. У 19 из 23 пациентов наблюдалось значительное улучшение оценки по шкалам WISC-R (шкала интеллекта Векслера для детей) и TOVA (тест переменных внимания) [37].

Аутизм

В исследовании L. Thompson et al. у детей с диагнозом «аутизм» после проведения 40–60 сеансов нейробиоуправления наблюдалось статистически значимое улучшение показателей внимания, счета, правописания и чтения [38]. По данным R. Cohen, после окончания курса лечения аутизма с применением методов БОС-терапии родители пациентов отмечали уменьшение выраженности симптомов аутизма у детей в среднем на 42%. Кроме того, пациенты демонстрировали снижение дефицита коммуникации и социального взаимодействия на 55 и 52% соответственно [39].

Существует теория, которая связывает нарушения аутистического спектра с отсутствием активации зеркальных нейронов, а следовательно, и процесса подавления мю-ритмов, при наблюдении за действиями другого чело-

века у пациентов РАС [39, 40]. В связи с этим в последнее десятилетие идет развитие направления коррекции аутизма путем обучения пациентов подавлению мю-ритмов методами БОС-терапии с помощью игровых приложений с интерфейсом мозг-компьютер [41] и с акустическим сопровождением [42].

Эпилепсия

Известно, что в ЭЭГ существуют сенсомоторные ритмы (частотой около 15 Гц), интенсификация которых позволяет предотвращать эпилептические припадки. Впервые методы нейробиоуправления были применены именно в лечении эпилепсии.

J.E. Walker показал в результате своих исследований с участием 20 пациентов, что у 90% пациентов (18 человек), прошедших сеансы адаптивного биоуправления, полностью прекратились приступы эпилепсии, 20% из них смогли отказаться от приема противосудорожных препаратов, а у 2 пациентов приступы продолжались, однако их частота и интенсивность были меньше. В этом же исследовании J.E. Walker отметил, что 9 женщин детородного возраста, планирующих беременность, смогли прекратить прием антиконвульсантов [43, 44].

В 2019 г. Y. Nagai et al. провели анализ исследований (1950–2018 гг.) терапии эпилепсии для смягчения преиктальных симптомов путем развития контроля психофизиологического возбуждения, определяемого как тонические и фазовые колебания электродермальной активности (кожно-гальваническая реакция / проводимость кожи). В качестве показателя терапевтической эффективности использовали уровень снижения частоты припадков в процентах.

В метаанализ были включены 4 исследования, в которых участвовало 102 пациента с лекарственно-устойчивой эпилепсией. Разница между частотой припадков (биологическая обратная связь-контроль) составляла от -54,4 до -74,0% с общей средневзвешенной разницей -64,3% (95% ДИ: от -85,4 до -43,2%). Частота ответа (доля пациентов, у которых наблюдалось снижение частоты приступов более чем на 50%) варьировала от 45 до 66% в разных исследованиях. В каждом исследовании сообщалось о положительном терапевтическом эффекте биологической обратной связи [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждаемые исследования убедительно свидетельствуют в пользу того, что БОС достоверно снижает медикаментозную нагрузку при таких заболеваниях, как гипертоническая болезнь, эпилепсия, СДВГ, хронические боли, тревожные расстройства и др., при этом метод практически не имеет противопоказаний за исключением острого психоза, фотосенситивной эпилепсии и выраженного слабоумия. В связи с этим, метод БОС заслуживает более интенсивного внедрения в клиническую практику при различных заболеваниях [4, 14, 16, 17].



Поступила / Received 11.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2023
Принята в печать / Accepted 07.06.2023

Список литературы / References

- Lüddecke R., Felnhofer A. Virtual Reality Biofeedback in Health: A Scoping Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2022;47(1):1–15. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09529-9>.
- Анохин П.К. *Узловые вопросы теории функциональной системы*. М.: Наука; 1980. 196 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005441302>.
- Анохин П.К. *Key Questions of the Theory of Functional System*. Moscow: Nauka; 1980. 196 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01005441302>.
- Быков К.М. *Кортико-висцеральная патология*. Л.: Медгиз; 1960. 576 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005991897>.
- Выков К.М. *Corticovisceral pathology*. Leningrad: Medgiz; 1960. 576 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01005991897>.
- Вартанова Т.С., Сметанкин А.А. Очерк истории развития биологической обратной связи как метода медицинской реабилитации. В: Сметанкин А.А., Яковлев Н.М. *Общие вопросы применения метода БОС*. СПб: БИОСВЯЗ; 2008. 102 с. Режим доступа: <https://service.biosvyaz.com/website/lit/obshchie-voprosy-primeneniya-metoda-bos.pdf>.
- Vartanova T.S., Smetankin A.A. Essay on the history of the development of biofeedback as a method of medical rehabilitation. In: Smetankin A.A., Yakovlev N.M. *General issues of biofeedback application*. St Petersburg: Biosvyaz; 2008. 102 p. (In Russ.) Available at: <https://service.biosvyaz.com/website/lit/obshchie-voprosy-primeneniya-metoda-bos.pdf>.
- DiCara L.V., Miller N.E. Instrumental learning of systolic blood pressure responses by curarized rats: dissociation of cardiac and vascular changes. *Psychosom Med*. 1968;30(5):489–494. <https://doi.org/10.1097/00006842-196809000-00002>.
- Tan G., Thornby J., Hammond D.C., Strehl U., Canady B., Arneemann K., Kaiser D.A. Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40(3):173–179. <https://doi.org/10.1177/155005940904000310>.
- Kamiya J. Conscious control of brain wave. *Psychol Today*. 1968;(1):56–60. <https://doi.org/10.1037/e400092009-006>.
- Джос Ю.С., Меньшикова И.А. Возможности применения нейробиоуправления для повышения функциональных способностей головного мозга (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2019;7(3):338–348. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.338>.
- Dzhos Yu.S., Menshikova I.A. Possible use of neurofeedback to increase the functional capacity of the brain (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(3):338–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.338>.
- Сороко С.И., Трубачев В.В. *Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления*. СПб.: Политехника-сервис; 2010. 607 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19500991>.
- Soroko S.I., Trubachev V.V. *Neurophysiological and psychophysiological basis of biofeedback*. St Petersburg: Politehnika-servis; 2010. 607 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19500991>.
- Штарк М.Б., Скок А.Б. Применение электроэнцефалографического биоуправления в клинической практике (литературный обзор). В: Штарк М.Б. (ред.). *Биоуправление-3: Теория и практика*. Новосибирск: Царис; 1998. 139 с. Режим доступа: <https://boslab.ru/publications/84/>.
- Shtark M.B., Skok A.B. The use of electroencephalographic biofeedback on clinical practice (literature review). In: Shtark M.B. (ed.). *Biofeedback-3: Theory and practice*. Novosibirsk: Ceris; 1998. 139 p. (In Russ.) Available at: <https://boslab.ru/publications/84/>.
- Кунельская Н.Л., Резакова Н.В., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Метод биологической обратной связи в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):46–50. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/8/031997-7298201487>.
- Kunelskaya N.L., Rezakova N.V., Gudkova A.A., Gueht A.B. Biofeedback in clinical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(8):46–50. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/8/031997-7298201487>.
- Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В. Головная боль напряжения и мигрень: эффективность биологической обратной связи в их терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4):86–91. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/4/031997-72982013417>.
- Sorokina N.D., Selitskiy G.V. Tension headache and migraine: efficacy of biological feed-back in their treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(4):86–91. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/4/031997-72982013417>.
- Гринь-Яценко В.А., Кропотов Ю.Д., Пономарев В.А., Чутко Л.С., Яковенко Е.А. Использование метода биологической обратной связи по электроэнцефалограмме в коррекции нарушений внимания у детей. В: Штарк М.Б., Шварц М. (ред.). *Биоуправление-4: Теория и практика*. Новосибирск: Царис; 2002. Режим доступа: <https://boslab.ru/upload/iblock/81f/81f45391122367e29fe511dc367bb0d8.pdf>.
- Grin-Yatzenko V.A., Kropotov Yu.D., Ponomarev V.A., Tchutko L.S., Yakovenko E.A. The use of encephalogram-guided biofeedback for correction of attention disturbances in children. In: Shtark M.B., Shvarts M. (eds.). *Biofeedback-4: Theory and practice*. Novosibirsk: Ceris; 2002. (In Russ.) Available at: <https://boslab.ru/upload/iblock/81f/81f45391122367e29fe511dc367bb0d8.pdf>.
- Tsutsui S., Tsuboi K., Nakagawa Y. Biofeedback therapy in chronic headaches – prognostic investigation. *Current Biofeedback Research in Japan*. 1993;97–102. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Biofeedback-Therapy-in-Chronic-Headaches-%3A-Tsutsui-Tsuboi/df274fa42a21fa8073a7d82d132f55bb9181898d>.
- Захарова В.В., Неклюдова В.Л., Базанова О.М., Веревкин Е.Г., Бахтина И.А., Загоруйко А.С., Журавель Ф.А. Реорганизация биоэлектрических ритмов у пациентов с гипертонической болезнью в сеансах с мультипараметрической биообратной связью (МБОС). *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2005;25(3):65–70. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9115818>.
- Zakharova V.V., Nekludova V.L., Bazanova O.M., Verevkin E.G., Bachtina I.A., Zagoruiko A.S., Zhuravel F.A. Reorganization of hypertensive patients bioelectric rhythms during multi biofeedback session. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2005;25(3):65–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9115818>.
- Пятакович Ф.А., Курлов Ю.А. Структура автоматизированной системы тренинга остроты зрения. *Успехи современного естествознания*. 2006;(8):57–59. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=11232>.
- Pyatakovich F.A., Kurlov Yu.A. The structure of the automatic training system for visual acuity. *Advances in Current Natural Sciences*. 2006;(8):57–59. (In Russ.) Available at: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=11232>.
- Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Харченко С.А., Адамович Е.И. Психофизиологические основы применения лечебного метода биологической обратной связи. *Вестник Волгоградского государственного университета*. 2015;(3):87–96. <https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2015.3.9>.
- Grekhov R.A., Sulejmanova G.P., Kharchenko S.A., Adamovich E.I. Psychophysiological basics of applying the medical method of biofeedback. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2015;(3):87–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2015.3.9>.
- Пузин М.Н., Шубина О.С. Биоуправление в терапии мигрени. В: Штарк М.Б., Шварц М. (ред.). *Биоуправление-4: Теория и практика*. Новосибирск: ИМБС СО РАН; 2002. 340 с. Режим доступа: <https://boslab.ru/upload/iblock/58c/58c305ae8eac35d3c454bfc262b48a86.pdf>.
- Puzin M.N., Shubina O.S. Use of biofeedback in migraine headache treatment. In: Shtark M.B., Shvarts M. (eds.). *Biofeedback-4: Theory and practice*. Novosibirsk: Institute of Molecular and Cell Biology at the Siberian Department of the Russian Academy of Science; 2002. 340 p. (In Russ.) Available at: <https://boslab.ru/upload/iblock/58c/58c305ae8eac35d3c454bfc262b48a86.pdf>.
- Айвазян Т.А. Биообратная связь в лечении гипертонической болезни: механизм действия, предикторы эффективности. В: Штарк М.Б., Колл Р. (ред.). *Биоуправление-2: Теория и практика*. Новосибирск: Офсет; 1993. 162 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22912526&ysclid=ljwxjsu6mw780200050>.
- Ajvazyan T.A. Biofeedback in treatment of arterial hypertension: mechanism of action, predictors of efficacy. In: Shtark M.B., Koll R. (eds.). *Biofeedback-2: Theory and practice*. Novosibirsk: Offset; 1993. 162 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22912526&ysclid=ljwxjsu6mw780200050>.
- Walker J.E. QEEG-Guided Neurofeedback for Recurrent Migraine Headaches. *Clin EEG Neurosci*. 2011;42(1):59–61. <https://doi.org/10.1177/155005941104200112>.
- Nestoriuc Y., Martin A., Rief W., Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008;33(3):125–140. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9060-3>.
- Glombiewski J.A., Bernady K., Häuser W. Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:962741. <https://doi.org/10.1155/2013/962741>.
- Wu Y.L., Fang S.C., Chen S.C., Tai C.J., Tsai P.S. Effects of Neurofeedback on Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Pain Manag Nurs*. 2021;22(6):755–763. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2021.01.004>.

24. Lambert-Beaudet F., Journault W.G., Rudziavicius Provençal A., Bastien C.H. Neurofeedback for insomnia: Current state of research. *World J Psychiatry*. 2021;11(10):897–914. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.897>.
25. Воель Б.А., Петелин Д.С., Полукто М.Г. Современные представления об инсомнии при психических расстройствах (клинические аспекты). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4–2): 63–68. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263>.
Volel B.A., Petelin D.S., Polukto M.G. Modern concepts about insomnia in mental disorders: clinical aspects. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(4–2):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263>.
26. Cortoos A., De Valck E., Arns M., Breteler M.H., Cluydts R. An exploratory study on the effects of teleneurofeedback and tele-biofeedback on objective and subjective sleep in patients with primary insomnia. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35(2):125–134. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9116-z>.
27. Щегольков А.М., Юдин В.Е., Дыбов М.Д., Ярошенко В.П., Пушкарёв Е.П., Симбердеев Р.Ш., Косухин Е.С. Комплексная медицинская реабилитация больных психосоматическими заболеваниями с применением биоакустической психокоррекции. *Вестник восстановительной медицины*. 2013;(1):20–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15187950>.
Shchegolkov A.M., Yudin V.E., Dybov M.D., Yaroshenko V.P., Pushkaryov E.P., Simberdeev R.Sh., Kosukhin E.S. Comprehensive medical rehabilitation of patients with psychosomatic diseases applying bioacoustic psychocorrection. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2013;(1):20–23 (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15187950>.
28. Беляевская А.А., Петелин Д.С., Воель Б.А., Терновой С.К. Впервые возникшая депрессия у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2022;12(1):89–97. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-1-89-97>.
Beliaevskaia A.A., Petelin D.S., Volel B.A., Ternovoy S.K. First-time depression in patients with acute coronary syndrome. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2022;12(1):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-1-89-97>.
29. Costa Vital J.E., de Moraes Nunes A., Souza de Albuquerque Cacique New York B., Araujo de Sousa B.D., Nascimento M.F., Formiga M.F., Fernandes A.T. Biofeedback therapeutic effects on blood pressure levels in hypertensive individuals: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2021;44:101420. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101420>.
30. Успенский А.Л., Субботкина А.Н. Коррекция синдрома дефицита внимания и гиперактивности методом компьютерного биоуправления. *Вестник восстановительной медицины*. 2010;(4):28–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17017782>.
Uspenskij A.L., Subbotkina A.N. Management of attention deficit and hyperactivity disorder using computer-assisted biofeedback. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2010;(4):28–31 (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17017782>.
31. Lubar J.F., Shouse M.N. EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self Regul*. 1976;1(3):293–306. <https://doi.org/10.1007/BF01001170>.
32. Drechsler R. Ist Neurofeedbacktraining eine wirksame Therapie-methode zur Behandlung von ADHS? Ein Überblick über aktuelle Befunde. *Z. Neuropsychol*. 2011;22:131–146. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000035>.
33. Cortese S., Ferrin M., Brandeis D., Holtmann M., Aggensteiner P., Daley D. et al. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(6):444–555. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.03.007>.
34. Van Doren J., Arns M., Heinrich H., Vollebregt M.A., Strehl U., Loo S.K. Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(3):293–305. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1121-4>.
35. Micoulaud-Franchi J.A., Geoffroy P.A., Fond G., Lopez R., Bioulac S., Philip P. EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:906. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00906>.
36. Surmeli T., Ertem A. EEG Neurofeedback Treatment of Patients with Down Syndrome. *J Neurother*. 2007;11(1):63–68. https://doi.org/10.1300/J184v11n01_07.
37. Surmeli T., Ertem A. Post WISC-R and TOVA improvement with QEEG guided neurofeedback training in mentally retarded: a clinical case series of behavioral problems. *Clin EEG Neurosci*. 2010;41(1):32–41. <https://doi.org/10.1177/155005941004100108>.
38. Thompson L., Thompson M., Reid A. Neurofeedback outcomes in clients with Asperger's syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35(1): 63–81. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9120-3>.
39. Coben R., Linden M., Myers T.E. Neurofeedback for autistic spectrum disorder: a review of the literature. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35(1):83–105. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9117-y>.
40. Oberman L.M., Hubbard E.M., McCleery J.P., Altschuler E.L., Ramachandran V.S., Pineda J.A. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;24(2):190–198. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014>.
41. Friedrich E.V., Suttie N., Sivanathan A., Lim T., Louchart S., Pineda J.A. Brain-computer interface game applications for combined neurofeedback and biofeedback treatment for children on the autism spectrum. *Front Neuroeng*. 2014;7:21. <https://doi.org/10.3389/fneng.2014.00021>.
42. LaMarca K., Gevirtz R., Lincoln A.J., Pineda J.A. Facilitating Neurofeedback in Children with Autism and Intellectual Impairments Using TAGteach. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(6):2090–2100. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3466-4>.
43. Walker J.E. Power spectral frequency and coherence abnormalities in patients with intractable epilepsy and their usefulness in long-term remediation of seizures using neurofeedback. *Clin EEG Neurosci*. 2008;39(4):203–205. <https://doi.org/10.1177/155005940803900410>.
44. Walker J.E. Using QEEG-guided neurofeedback for epilepsy versus standardized protocols: enhanced effectiveness? *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35(1):29–30. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9123-0>.
45. Nagai Y., Jones C.I., Sen A. Galvanic Skin Response (GSR)/Electrodermal/Skin Conductance Biofeedback on Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019;10:377. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00377>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.М. Рузинова, Б.А. Воель
 Концепция и дизайн исследования – В.М. Рузинова
 Написание текста – В.М. Рузинова, Ю.В. Долгополова
 Сбор и обработка материала – В.М. Рузинова, О.Ю. Сорокина, Д.С. Петелин
 Обзор литературы – В.М. Рузинова, Д.С. Петелин, Ю.В. Долгополова
 Анализ материала – В.М. Рузинова, О.Ю. Сорокина
 Редактирование – Ю.В. Долгополова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Б.А. Воель

Contribution of authors:

Concept of the article – Vera M. Ruzinova, Beatrice A. Volel
 Study concept and design – Vera M. Ruzinova
 Text development – Vera M. Ruzinova, Yulia V. Dolgoplova
 Collection and processing of material – Vera M. Ruzinova, Olga Yu. Sorokina, Dmitry S. Petelin
 Literature review – Vera M. Ruzinova, Dmitry S. Petelin, Yulia V. Dolgoplova
 Material analysis – Vera M. Ruzinova, Olga Yu. Sorokina
 Editing – Yulia V. Dolgoplova
 Approval of the final version of the article – Beatrice A. Volel

Информация об авторах:

Рузинова Вера Михайловна, медицинский психолог психотерапевтического отделения Университетской клинической больницы № 3 Клинического центра, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; медицинский психолог, Центр традиционного акушерства и комплексной персонализированной медицины; 115093, Россия, Москва, ул. Павловская, д. 18, стр. 2; veraruzinova7@gmail.com

Долгополова Юлия Валерьевна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; juliadolgoplova98@gmail.com

Петелин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; petelinhome1@yandex.ru

Сорокина Ольга Юрьевна, к.м.н., заведующая психотерапевтическим отделением Университетской клинической больницы №3 Клинического центра, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; msolgasorokina@mail.ru

Волель Беатриса Альбертовна, д.м.н., директор Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; ведущий научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34; Beatrice.volel@gmail.com

Information about the authors:

Vera M. Ruzinova, Medical Psychologist of the Psychotherapeutic Department of the University Clinical Hospital No. 3 of the Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Psychologist LLC, Limited Liability Company Center for Traditional Midwifery and Comprehensive Personalized Medicine; 18, Bld. 2, Pavlovskaya St., Moscow, 115093, Russia; veraruzinova7@gmail.com

Yulia V. Dolgoplova, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; juliadolgoplova98@gmail.com

Dmitry S. Petelin, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; petelinhome1@yandex.ru

Olga Yu. Sorokina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Psychotherapeutic Department of the University Clinical Hospital No. 3 of the Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; msolgasorokina@mail.ru

Beatrice A. Volel, Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading researcher of the Department for the study of the borderline mental pathology and psychosomatic, Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Beatrice.volel@gmail.com

Перспективы использования бактериофагов в лечении синуситов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий

А.И. Крюков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>, info@mnpcos.mosgorzdrav.ru

А.В. Гуров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

Д.С. Черкасов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2695-2777>, firework491@gmail.com

Е.А. Теплых³, <https://orcid.org/0000-0002-8610-2459>, Doctor_teplykh@mail.ru

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

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

³ Инфекционная клиническая больница №1; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Резюме

Гнойно-септические заболевания в оториноларингологии представляют большой интерес за счет широкой распространенности и имеющихся объективных сложностей терапии. Наиболее часто встречающейся формой поражения является гнойный синусит. Ключевым звеном в комплексном лечении бактериальных синуситов является системная антибиотикотерапия, направленная на эрадикацию патобионтов из очага инфекции. Однако возрастающая в мировом масштабе лекарственная устойчивость этиологически значимых микроорганизмов усложняет антибактериальную химиотерапию гнойных поражений околоносовых пазух и ставит под сомнение ее целесообразность в будущем. Угроза смены эпохи резистентности на постантибактериальную весьма значима, учитывая острую нехватку новых антибиотиков и относительно быструю адаптацию бактериальных микроорганизмов к ним. В связи с этим перед мировым сообществом стоит задача поиска иных лекарственных средств, обладающих противомикробной активностью. В последние десятилетия генно-модифицированные вирулентные бактериофаги и выделенные на их основе фаголизаты становятся все более привлекательными в борьбе с гнойными инфекциями различной локализации, вызванными лекарственно-устойчивой микробиотой. Данный литературный обзор посвящен возможностям фаготерапии острого бактериального синусита в эпоху глобально растущей резистентности бактериальных штаммов микроорганизмов. В статье подробно рассмотрены возбудители внебольничных и госпитальных острых синуситов, основные механизмы развития антибиотикорезистентности бактерий, действие вирулентных фагов на бактерии и исследования эффективности фаготерапии в лечении острого синусита, вызванного антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. Изложенные факты указывают на эффективность фаговой терапии, а также на перспективы применения бактериофагов в комплексном лечении гнойных синуситов, вызванных антибиотикорезистентной микробиотой.

Ключевые слова: острый синусит, нозокомиальный синусит, фаготерапия, нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А. Перспективы использования бактериофагов в лечении синуситов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий. *Медицинский совет.* 2023;17(13):297–304. <https://doi.org/10.21518/ms2023-250>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the application of bacteriophages in the treatment of sinusitis caused by antibiotic-resistant bacterial strains

Andrey I. Kryukov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>, info@mnpcos.mosgorzdrav.ru

Alexander V. Gurov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

Dmitry S. Cherkasov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2695-2777>, firework491@gmail.com

Elena A. Teplykh³, <https://orcid.org/0000-0002-8610-2459>, Doctor_teplykh@mail.ru

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

² Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

³ Infectious Clinical Hospital No. 1; 63, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia

Abstract

Purulent diseases in otorhinolaryngology are of great interest due to their widespread prevalence and the objective difficulties of treatment. One of the most frequently encountered nosological forms is purulent sinusitis. A key element in the complex treatment of bacterial sinusitis is systemic antibiotic therapy aimed at the eradication of pathobionts from the focus of infection.

However, the increasing worldwide drug resistance of etiologically significant microorganisms complicates antibacterial chemotherapy of purulent sinusitis and raises questions about its future feasibility. The threat of a change from a resistance era to a post-antibiotic era is very significant, given the acute shortage of new antibiotics and the relatively rapid adaptation of bacterial microorganisms to them. The global community is therefore faced with the challenge of finding other drugs with antimicrobial activity. In recent decades, genetically modified virulent bacteriophages and phagolytes isolated on their basis are becoming increasingly attractive in the fight against purulent infections of various localizations caused by drug-resistant bacteria. This literature review focuses on the potential of phage therapy for acute bacterial sinusitis in an era of globally increasing bacterial strain resistance. The article details the causative agents of community-acquired and hospital-acquired acute sinusitis, the main mechanisms of bacterial antibiotic resistance, the effect of virulent phages on bacteria, and studies on the efficacy of phage therapy in the treatment of acute sinusitis. The facts outlined herein clearly indicate the efficacy of phage therapy, as well as therapeutic perspectives on using bacteriophages in the complex treatment of purulent sinusitis caused by antibiotic-resistant microbiota.

Keywords: acute sinusitis, nosocomial sinusitis, phage therapy, nosocomial infections, antibiotic resistance

For citation: Kryukov A.I., Gurov A.V., Cherkasov D.S., Teplykh E.A. Prospects for the application of bacteriophages in the treatment of sinusitis caused by antibiotic-resistant bacterial strains. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-250>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый синусит является самой распространенной патологией лор-органов и занимает пятое место среди различных нозологических форм по назначению антибактериальных препаратов [1, 2]. На долю воспалительной патологии околоносовых пазух (ОНП) приходится 15–36% от всех заболеваний лор-органов, которые лечатся в стационаре [3]. В последнее десятилетие заболеваемость острым синуситом в мире возросла в 3 раза, а удельный вес госпитализированных пациентов с данной патологией ежегодно увеличивается на 1,5–2% [4].

Ведущей причиной развития воспалительных изменений слизистой оболочки ОНП являются инфекционные агенты, при этом наиболее часто у взрослых пациентов поражаются верхнечелюстные синусы [5].

Наиболее распространенной причиной развития острого внебольничного синусита считаются различные респираторные вирусы, среди которых наиболее часто встречаются риновирусы различных антигенных разновидностей, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус и различные штаммы коронавируса [3]. Однако в 2–10% случаев первичным этиологическим фактором служат бактериальные патогены [6]. В 0,5–2% случаев вирусные синуситы осложняются присоединением и активным ростом бактериальной микрофлоры, что связано с частичным или полным блоком естественных соустьев, с последующими нарушениями аэрации и мукоцилиарного клиренса, а также с прямым цитопатическим действием вирусов [7]. Известными патогенетическими факторами, способствующими развитию бактериального суперинфицирования, являются: повреждение вирусными и бактериальными ферментами целостности слизистых оболочек, а также снижение способности мерцательного эпителия к самоочищению; потенцирование адгезии бактерий вирусными агентами на поверхности слизистой оболочки; индукция интерферонов I, II, III типов и цитокинов, снижающих в совокупности антибактериальную защиту организма; снижение вирусами фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов за счет уменьшения количества последних в очаге воспаления [8].

Наиболее значимыми бактериальными возбудителями острого внебольничного синусита являются *Streptococcus pneumoniae* (42,0%), *Haemophilus influenzae* (25,4%), различные виды β -гемолитических стрептококков не группы A (22,4 %). Гораздо реже встречаются *Staphylococcus aureus* (1,7%), *Moraxella catarrhalis* (1,1%), облигатно-анаэробные микроорганизмы (0–9%) [1].

Помимо этого, учитывая особенности этиопатогенеза, выделяют острый нозокомиальный (внутрибольничный) синусит. Внутрибольничный бактериальный синусит определяется как локализованная гнойно-септическая инфекция околоносовых пазух, возникающая у пациента спустя как минимум 48 ч после госпитализации. Заболеванию нозокомиальным синуситом зачастую подвержены пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии, что объясняется такими предрасполагающими факторами, как наличие в полости носа ятрогенных инородных тел (назогастральный зонд, интубационная трубка, материалы тампонады), горизонтальное положение тела, медикаментозная седация и прочее, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса с последующим развитием инфекции [9, 10]. К тому же ятрогенные инородные тела, проходящие через полость носа, могут травмировать слизистую оболочку и внутриносовые структуры, что приводит к носовому кровотечению, локальному отеку и воспалению с последующей obturацией естественных соустьев пазух. Все это нарушает дренажную функцию полости носа и ОНП, и, как следствие, развиваются застойные явления с последующим нозокомиальным инфицированием¹.

У пациентов с челюстно-лицевыми травмами, которые длительно находятся на ИВЛ, кровоизлияние в ОНП за время госпитализации нередко сопровождается нагноением и развитием внутрибольничного гемосинусита, который может способствовать развитию генерализованных осложнений на фоне травматического повреждения стенок ОНП [11].

Этиологическим фактором при этом выступают прежде всего госпитальные штаммы бактерий, обладающие высоким уровнем резистентности к различным группам

¹ Абдуллаев И.С. Нозокомиальный синусит: диагностика, особенности клинического течения, лечение и профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008.

антибиотиков. Среди возбудителей госпитальной инфекции околоносовых пазух в основном преобладают грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa* (15,9%), *Escherichia coli* (7,6 %) и *Proteus mirabilis* (7,2%). Частота встречаемости грамотрицательных возбудителей составляет 60%. Меньшую часть составляют грамположительные микроорганизмы (31 %). Среди них лидируют род *Staphylococcus* (10,6 %), а также β -гемолитические стрептококки (4,7 %). В подавляющем большинстве случаев речь идет об ассоциациях факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов. Существенно реже выделяют грибы – в 8,5% случаев². Стоит отметить, что среди грибковых патогенов наиболее часто изолируются грибы рода *Candida*, поражающие в основном иммунокомпрометированных пациентов [9].

Ключевую роль в комплексной терапии бактериального синусита играют системные антибактериальные препараты, действие которых направлено на эрадикацию патогенных штаммов микроорганизмов. При явном гнойном процессе в ОНП антибиотики обычно назначаются врачом эмпирически, т.е. до определения непосредственного патогена. При этом должна учитываться информация о локальной резистентности бактериальных возбудителей. Снижение или отсутствие положительной динамики антибиотикотерапии спустя 24–72 ч от момента ее начала может свидетельствовать о присутствии резистентных патобионтов.

В последние годы во множестве регионов мира, в т.ч. и в России, отмечается тенденция к значительному увеличению частоты встречаемости резистентных к антибиотикам возбудителей инфекций дыхательных путей, что осложняет лечение бактериальных синуситов [12]. Так, по некоторым данным, штаммы *Streptococcus pneumoniae* в 30% случаев обладают лекарственной устойчивостью к макролидам и пенициллинам, а среди штаммов *Haemophilus influenzae* более 5% являются резистентными к незащищенным пенициллинам [2]. Значительная часть макролид-резистентных штаммов пневмококков проявляют устойчивость и к клиндамицину, что характеризуется MLSB-фенотипом резистентности. Клиническое значение резистентности гемофильной палочки к аминопенициллинам главным образом связано с синтезом β -лактамаз. Штаммы моракселлы в 58,3% случаев резистентны к ампициллину [12]. По данным системы мониторинга антибиотикорезистентности AMRmap, в Российской Федерации на 2020 г. штаммы *Streptococcus pneumoniae* характеризовались резистентностью к пенициллину, ампициллину и амоксициллину в 7,87, 12,6 и 9,45% случаев соответственно, а к азитромицину и кларитромицину – в 18,11 и 11,02% случаев. Зарегистрированная лекарственная устойчивость к ампициллину у штаммов *Haemophilus spp.* на территории России за 2020 г. составляла 17,28% [13]. Особенно остро проблема множественной лекарственной устойчивости касается возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в т.ч. и внутрибольничных синуситов.

В отличие от внебольничных острых синуситов национальных клинических рекомендаций по лечению нозокомиального синусита в настоящий момент не существует. Однако в практических рекомендациях по антибактериальной терапии синуситов под редакцией Ю.К. Янова и соавт. рекомендуется использовать для терапии внутрибольничных синуситов следующие парентеральные антибиотики: цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны, а также амикацин и защищенный клавулановой кислотой тикарциллин [9].

При этом необходимо отметить, что в настоящее время антибиотикотерапия во всем мире претерпевает кризис из-за снижения ее эффективности в отношении резистентной патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

После открытия в начале XX в. Александром Флемингом бактерицидных свойств зеленой плесени, продуцируемой микроскопическими грибами *Penicillium notatum*, человечество сделало огромный прорыв в лечении и профилактике бактериальных инфекций, что ознаменовало начало эры антибиотиков [14]. Однако обширное распространение антибиотиков, их необоснованное назначение врачами и бесконтрольное применение в различных сферах деятельности человека привело к мутациям и усиленной селекции устойчивых бактериальных штаммов микроорганизмов [15]. Всякий раз, когда дело касалось развития клинически значимой резистентности, в медицинскую практику внедрялся модифицированный вариант существовавшего антибиотика или совершенно новый препарат. Конечно, это не решало проблему в корне, а резистентность росла пропорционально использованию новых антибиотиков [16].

МЕХАНИЗМЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У БАКТЕРИЙ

В т.н. «гонке вооружений» между людьми и бактериями последние активно реализовывали устойчивость к антибиотикам за счет специальных механизмов. Наиболее известными науке механизмами лекарственной устойчивости признаны ферментативная инактивация, активный эффлюкс, модификация молекулы-мишени и снижение проницаемости клеточной стенки.

Расщепление химической структуры молекул антибиотиков посредством специфических бактериальных ферментов является распространенным механизмом лекарственной устойчивости. В качестве примеров бактериальных ферментов можно привести β -лактамазы, аминогликозидмодифицирующие ферменты, хлорамфеникол-ацетилтрансферазу, макролидные эстеразы и др. [17].

Эффлюкс осуществляется посредством активации энергозависимого помпового механизма, реализующего выброс антибиотика из клеточных мембран бактериальной клетки. Некоторые эффлюкс-помпы узкоспецифичны к определенному субстрату, но есть и полирезистентные эффлюкс-помпы, обуславливающие множественную лекарственную устойчивость [18].

Поддержание низких концентраций антибиотиков в бактериальной клетке может достигаться с помощью

² Абдуллаев И.С. Нозокомиальный синусит: диагностика, особенности клинического течения, лечение и профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008.

уменьшения проницаемости наружной мембраны бактерии. Это обусловлено мутациями в генах, экспрессирующих белки-порины, играющие роль системы пропускных каналов через клеточную стенку. Существуют два процесса, ограничивающих пропускную способность пориновых каналов: снижение количественного отношения пориновых или мутации, направленные на изменение их селективности [18].

Модификация молекулы мишени антибиотиков реализуется путем предотвращения действия антибиотика на ту или иную структуру бактериальной клетки путем ее изменения. Данный вид защиты можно наблюдать на примере синтеза золотистым стафилококком пенициллин-связывающего белка PBP2a, обладающего пониженным сродством к β -лактамной группе антибиотиков, что по итогу ограничивает гидролиз бактериальной клеточной стенки [19].

Примечательно, что способность бактерий к формированию патологических биопленок и «чувство кворума» относительно недавно были также признаны механизмами лекарственной устойчивости [20].

Лекарственная устойчивость обуславливается и поддерживается бактериями на генетическом уровне при условиях, позволяющих распространять эти гены резистентности среди популяции микробов. К генетическим основам приобретенной резистентности относят мутации в хромосоме прокариот с последующей селекцией, перенос трансмиссивных плазмид резистентности (R-плазмид) и перенос транспозонов, несущих гены резистентности (г-гены) [21].

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

В качестве ярких примеров приобретенной лекарственной устойчивости можно назвать появление в 1960-х годах метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), широко распространившегося по миру, а также появление в 2008 г. у штаммов *Klebsiella pneumoniae* гена металло- β -лактамазы blaNDM-1, обладающего способностью противостоять наиболее распространенным на сегодняшний день β -лактамным антибиотикам [22, 23]. Необходимо добавить, что появление множественной лекарственной устойчивости усложнило подбор терапии инфекций и повысило ее стоимость. Существуют определенные сверхрезистентные бактериальные патогены, ответственные за манифестации различных летальных госпитальных инфекций. Этими возбудителями являются *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*, которые в совокупности образуют т. н. группу ESKAPE [24]. Данные микроорганизмы также могут явиться причиной развития нозокомиального синусита.

В 2017 г. ВОЗ опубликовала первый в истории список самых смертоносных бактерий, угрожающих здоровью человека, который был разделен на три приоритетных уровня и охватывал 12 семейств опасных патогенов, выработавших лекарственную устойчивость к известным антибиотикам.

За время недавней пандемии COVID-19 массово применявшаяся антибиотикотерапия для профилактики и борьбы с бактериальными осложнениями резко повысила антибиотикорезистентность в мировом масштабе [25]. На сегодняшний день центры по контролю и профилактике заболеваний США, Всемирный экономический форум и ВОЗ признают растущую лекарственную устойчивость микробов одной из самых серьезных глобальных угроз здоровью человека в XXI в.

Ежегодно в мире от резистентных к лечению инфекционных заболеваний умирает около 700 тыс. человек [26]. В 2019 г., по данным, опубликованным в журнале Lancet, инфекции, вызванные резистентными бактериальными штаммами микроорганизмов, стали третьей причиной смертности в мире, уступив первые два места сердечно-сосудистым заболеваниям и инсультам [27]. Согласно отчету J. O'Neill, уже к 2050 г. около 10 млн человек будут каждый год умирать от инфекций, вызванных резистентными штаммами бактерий³.

Резюмируя данную проблему, с сожалением приходится констатировать, что антибиотическую эру сменяет эпоха резистентности, которая в конечном счете отбросит достижения медицины обратно в доантибиотический период.

В борьбе с гнойно-септическими заболеваниями, включая острые синуситы, необходимы альтернативные препараты с принципиально отличающимися от антибиотиков механизмами действия. В апреле 2021 г. ВОЗ опубликовала отчет о глобальной нехватке новых противомикробных препаратов, в котором делается вывод о том, что текущего уровня разработки антибиотиков и количества клинически одобренных антибиотиков недостаточно для борьбы с лекарственно-устойчивыми бактериями, указанными в списке ВОЗ по приоритетным бактериальным патогенам на февраль 2017 г. Сейчас науке известны такие потенциальные современные антибактериальные препараты, как моноклональные антитела, вакцины, антимикробные пептиды, бактериоцины. Отдельно стоит выделить бактериофаги и синтезируемые ими литические ферменты, интерес к которым возрос за последнее время.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ БАКТЕРИОФАГОВ

Бактериофаги являются строго специфичными вирусами бактерий и имеют уже более чем вековую историю с момента открытия. Первое задокументированное предположение о вирусном воздействии на бактерии было сделано еще в 1915 г. Фредериком Уильямом Туортом. Однако основная заслуга в открытии вирусов бактерий, авторство термина «бактериофаг», а также клинические исследования с обоснованием фаготерапии принадлежат Феликсу д'Эреллю. Во время вспышки дизентерии в г. Мезон-Лафит во Франции в 1915 г. он обнаружил, что добавление фильтрата фекалий от выздоравливающих

³ O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations the review on antimicrobial resistance chaired. 2016. Available at: <https://pdf4pro.com/view/tackling-drug-resistant-infections-globally-5510.html>.

пациентов к выращенной на чашке Петри культуре дизентерийной палочки вызывало лизис последних с образованием белых пятен на питательном агаре. Первое литературное описание бактериофага под авторством Феликса д'Эрелля вышло в докладах Парижской академии наук в 1917 г. Несколько позже, в 1919 г., д'Эрелль впервые с успехом апробировал фаготерапию в лечении тяжелой дизентерии у детей, что, несомненно, привлекло внимание научного сообщества [28]. К сожалению, в те времена изучение биологических свойств бактериофагов, технологий их производства и хранения было затруднено, что осложняло исследования в области фаготерапии [29].

С момента открытия антибиотиков фаготерапия была незаслуженно забыта в западном мире, но изучение бактериофагов и их клинические испытания продолжались в СССР и странах Восточной Европы, что позволило к настоящему моменту накопить большую информацию о них [30].

ПРЕИМУЩЕСТВА ФАГОТЕРАПИИ

Достижения в области биотехнологий на современном этапе позволяют создавать эффективные вирулентные бактериофаги, которые возможно применять как в виде монотерапии бактериальных инфекций, так и в дополнение к антибиотикам. Несмотря на наличие фагорезистентности бактерий, практически всегда можно подобрать из существующих коллекций новый фаг с активным действием, чего нельзя сказать про антибиотики, разработка которых требует длительного времени и колоссальных финансовых затрат [31].

Известны определенные преимущества фаготерапии: бактериофаги полностью безопасны для людей и не имеют возрастных ограничений, высокая специфичность, ареактогенность, отсутствие снижения иммунитета, предотвращение развития дисбиоза, возможность широкого использования для профилактики гнойных осложнений. Благодаря литическому циклу происходит постоянная саморегуляция численности фагов в очаге гнойно-септической инфекции. К тому же фаги имеют крайне высокую способность проникать в различные ткани человеческого организма [32]. Все это делает фаготерапию предпочтительнее антибиотикотерапии, недостатками которой является большой спектр побочных реакций, нежелательных лекарственных взаимодействий и осложнений.

В настоящее время существуют как моновалентные фаговые препараты, так и поливалентные, именуемые также фаговыми коктейлями. Доказано, что фаготерапия коктейлями позволяет добиться лучшего терапевтического результата по сравнению с использованием моновалентных препаратов, т. к. фаговые коктейли увеличивают спектр литической активности, снижают риск развития фагоустойчивых бактерий и потенциальную возможность развития антибиотикорезистентности. Фаговые коктейли можно назначать эмпирически, что существенно повышает эффективность лечения за счет увеличения спектра возможных мишеней для вирусов [33, 34].

Комбинированная терапия антибиотиками и литическими бактериофагами демонстрирует фармакологическую синергию двух препаратов, при которой достигается лучший совокупный клинический эффект, нежели при использовании их по отдельности [33]. Отмечается, что при воздействии сублетальных доз антибиотиков на бактерии происходит укорочение длительности латентного периода литического цикла и усиленный синтез новых вирионов фагов в инфицированных бактериальных клетках [35]. Данная синергия особенно эффективна в отношении ликвидации персистирующих бактерий внутри биопленок [34].

Доказано, что фаговые коктейли способны разрушать бактерии и патологические бактериальные биопленки посредством индуцирования ферментативных реакций. При этом фаги кодируют лизины и холины, которые участвуют в разрушении клеточной стенки бактерий на разных этапах литического цикла. Некоторые из этих ферментов высокоспецифичны, но существуют и ферменты, обладающие активностью по отношению к разным штаммам и видам патогенов [31]. В качестве примера таких ферментов с широким спектром действия можно привести эндолизин ABgp46, который способен одновременно лизировать клетки проблемных с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмов: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Salmonella typhimurium* [36].

Также бактериофаги переносят на хвостовых шипах специфические белки-деполимеразы, которые обладают литической активностью в отношении внеклеточного матрикса, капсульного вещества и клеточной стенки бактерий [37, 38]. Данные ферменты могут присутствовать и в свободной форме без ассоциации с фаговыми частицами. Высвобождаясь во внеклеточное пространство после лизиса бактерий, деполимеразы проявляют литическую активность по отношению к новым клеткам-мишеням и структурам биопленки [31].

Помимо основного бактерицидного действия, известно о противовоспалительном и иммуномодулирующем свойствах бактериофагов. Выраженный противовоспалительный эффект достигается за счет снижения выработки провоспалительных цитокинов с одновременной индукцией противовоспалительных цитокинов, снижения С-реактивного белка и экспрессии Toll-like-рецепторов 4 [39].

В исследовании A. Gorski et al. в 2018 г. при анализе работ по изучению фаговой терапии аллергозов было показано, что фаги оказывают противовоспалительное действие как *in vitro*, так и *in vivo* и могут подавлять aberrantные иммунные реакции [40].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАГОТЕРАПИИ

Первый опыт применения бактериофагов в лечении лор-заболеваний на территории нашей страны принадлежит двум группам исследователей, во главе которых стояли Н.А. Преображенский и Л.Л. Волосевич. Они показали положительные результаты при монотерапии стафилокок-

ковыми и синегнойными бактериофагами пациентов с хроническим гнойным средним отитом [41, 42]. В дальнейшем фаготерапия пробудила интерес в отечественном сообществе оториноларингологов относительно применения данного вида в лечении различных гнойно-септических заболеваний лор-органов.

В контексте лечения различных форм синусита фаготерапия в настоящее время имеет достаточную доказательную базу, основанную на результатах успешно проведенных отечественных и зарубежных клинических исследований.

В 1995 г. О.В. Стратиева при опыте лечения острых синуситов в педиатрической практике предложила использовать поливалентный пиобактериофаг. По результатам исследования у 66,7% болеющих острым синуситом детей наблюдалась положительная динамика [43, с. 32–35]. В другом исследовании, проведенном Э.Р. Янборисовой, было достоверно доказано улучшение мукоцилиарного клиренса на фоне местного применения пиобактериофага у детей, страдающих острым синуситом, что позволяет рассматривать фаготерапию не только как этиотропный, но и как патогенетический вид лечения [44].

В клиническом наблюдении Л.А. Лазаревой и соавт. при местном применении фагопрепаратов на гелевой основе в полости носа при комплексном лечении нозокомиальных синуситов было показано, что в группе иссле-

дования удалось достигнуть снижения воспаления слизистой полости носа и предотвращения распространения инфекционного процесса на другие ОНП [10].

Исследование А.И. Крюкова и соавт. доказало, что монотерапия фаговым коктейлем не уступала в противомикробной активности таблетированной форме цефалоспорины III поколения при лечении острых внебольничных синуситов [4].

S. Fong и A. Drilling проводили изучение эффективности фагового коктейля *in vitro* в отношении биопленок, образованных 44 штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, которые были выделены от пациентов, страдающих хроническим риносинуситом. При воздействии на выращенные в искусственных условиях биопленки данных микроорганизмов фаговым коктейлем было отмечено, что их биомасса уменьшалась в среднем на 76% спустя 48 ч [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенные факты указывают на эффективность фаговой терапии, а также на перспективы применения бактериофагов в комплексном лечении гнойных синуситов, вызванных антибиотикорезистентной микрофлорой.

Поступила / Received 19.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2023

Принята в печать / Accepted 11.07.2023

Список литературы / References

- Сединкин А.А., Изотова Г.Н., Шадыев Т.Х. Острый синусит. *РМЖ*. 2013;(11): 567–574. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy_sinusit.
- Sedinkin A.A., Izotova G.N., Shadyev T.Kh. Acute sinusitis. *RMJ*. 2013;(11):567–574. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy_sinusit.
- Скоулз М.А., Рамакришнан В.Р. (ред.). *Оториноларингология: теория и практика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 699 с. Scholes M.A., Ramakrishnan V.R. (eds.). *ENT Secrets*. 4th ed. Elsevier; 2016. 600 p. Available at: <https://medicalstudyzone.com/ent-secrets-pdf-free-download>.
- Крюков А.И., Царепкин Г.Ю., Романенко С.Г., Товмасын А.С., Панасов С.А. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса. *Российская ринология*. 2017;(1):3–6. <https://doi.org/10.17116/rosrino20172513-6>. Krukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Romanenko S.G., Tovmasian A.S., Panasov S.A. The prevalence and pattern of diseases of the nose and paranasal sinuses among the adult population of a megalopolis. *Russian Rhinology*. 2017;(1):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20172513-6>.
- Крюков А.И., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Лапенко Е.Г. Результаты проведенного наблюдательного (неинтервенционного) исследования «Анализ терапевтической эффективности препарата пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг) при лечении острого гнойного синусита». *Вестник оториноларингологии*. 2019;(5):55–60. <https://doi.org/10.17116/otorino20198405155>. Krukov A.I., Gurov A.V., Izotova G.N., Lapenko E.G. Results of the observational (non-interventional) research "Analysis of therapeutic efficiency of the polyvalent Piobacteriophage (Sestaphag) in the treatment of acute sinusitis". *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;(5):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198405155>.
- Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. *Оториноларингология*. М.: Медицина; 2007. Pal'chun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. *Otorinolaringology*. Moscow: Medicine; 2007. (In Russ.)
- Рязанцев С.В. (ред.). *Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации*. СПб.: Полифорум Групп; 2014. 40 с. Режим доступа: <https://lornii.ru/upload/iblock/58a/%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%BD%D1%86%D0%B8%D0%BF%D1%8B%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BE%D0%BF%D1%88%D0%BD%D1%83%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B2.pdf>.
- BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9%20%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8%20%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%88%D1%85%20%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B2.pdf. Rjazancev S.V. (ed.). *Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: methodological recommendations*. St Petersburg: Poliforum Grupp; 2014. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/58a/%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%BD%D1%86%D0%B8%D0%BF%D1%8B%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9%20%D1%80%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D0%B8%20%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%88%D1%85%20%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B2.pdf>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Егоров А.Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. *MIR J*. 2018;(1):1–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-bakterialnyh-oslozhneniy-pri-respiratornyh-virusnyh-infektsiyah>. Egorov A.Yu. The problem of bacterial complications post respiratory viral infections. *MIR J*. 2018;(1):1–11. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-bakterialnyh-oslozhneniy-pri-respiratornyh-virusnyh-infektsiyah>.
- Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Стречунский Л.С., Стецюк О.У., Каманин Е.И., Тарасов А.А. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003;(2):167–174. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmac-2003-t05-n2-p167/cmac-2003-t05-n2-p167.pdf>. Yanov Yu.K., Ryzancev S.V., Strachunskij L.S., Stecyuk O.U., Kamanin E.I., Tarasov A.A. et al. Practical guidelines on antimicrobial therapy of sinusitis. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2003;(2):167–174. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmac-2003-t05-n2-p167/cmac-2003-t05-n2-p167.pdf>.
- Лазарева Л.А., Скибицкий В.В., Дорофеева Ю.И., Ашуба И.Л. Опыт применения средств с бактериофагами на гелевой основе в комплексной терапии нозокомиальных риносинуситов. *Российская*

- оториноларингология. 2017;(5):119–126. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-sredstv-s-bakteriofagami-na-gelevoy-osnove-v-kompleksnoy-terapii-nozokomialnyh-rinosinitov/viewer>.
- Lazareva L.A., Skibickiy V.V., Dorofeeva Yu.I., Ashuba I.L. The experience of application of gel preparations containing bacteriophages in the complex therapy of nosocomial rhinosinitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(5):119–126. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-sredstv-s-bakteriofagami-na-gelevoy-osnove-v-kompleksnoy-terapii-nozokomialnyh-rinosinitov/viewer>.
11. Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Накатис Я.А., Исаченко В.С., Ильясов Д.М., Гофман В.Р., Виниченко К.В. Ринологическая тактика в комплексном лечении больных с тяжелой сочетанной черепно-лицевой травмой, находящихся на ИВЛ. *Медицинский совет*. 2021;(18):202–211. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-202-211>.
 - Dvorianchikov V.V., Yanov Yu.K., Nakatis Ya.A., Isachenko V.S., Ilyasov D.M., Gofman V.R., Vinichenko K.V. Rhinological tactics in the complex treatment of patients with severe combined cranio-facial trauma who are on mechanical ventilation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):202–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-202-211>.
 12. Лопатин А.С., Шиленкова В.В. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.; 2021.
 - Lopatin A.S., Shilenkova V.V. (eds.). *Acute rhinosinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.)
 13. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;(2):198–204. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>.
 - Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Ejdel'shtejn M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021;(2):198–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>.
 14. Венгеровский А.И. *Фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 848 с.
 - Vengerovskij A.I. *Pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 848 p. (In Russ.)
 15. Sannathimmappa M.B., Nambiar V., Aravindakshan R. Antibiotics at the crossroads - Do we have any therapeutic alternatives to control the emergence and spread of antimicrobial resistance? *J Educ Health Promot*. 2021;10:438. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_557_21.
 - Aminov R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1:134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>.
 17. Egorov A.M., Ulyashova M.M., Rubtsova M.Yu. Bacterial enzymes and antibiotic resistance. *Acta Naturae*. 2018;10(4):33–48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713760>.
 18. Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(1):42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>.
 19. Zhang F., Cheng W. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics*. 2022;11(9):1215. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091215>.
 20. Singh S., Singh S.K., Chowdhury I., Singh R. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. *Open Microbiol J*. 2017;11:53–62. <https://doi.org/10.2174/1874285801711010055>.
 21. Гиллеспи С.Х., Бамфорд К.Б. *Наглядные инфекционные болезни и микробиология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 144 с.
 - Gillespie S.H., Bamford K.B. *Medical Microbiology and Infection at a Glance*. 4th ed. Oxford; Malden, MA: Blackwell Science; 2012.
 22. Ito T., Katayama Y., Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire mec DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1449–1458. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.6.1449>.
 23. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5046–5054. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-09>.
 24. Габриэлян Н.И., Шарпченко С.О., Кисиль О.В., Кормилицина В.Г., Драбкина И.В., Сафонова Т.Б. и др. Проблема глобального развития антибиотикостойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций. *Терапевтический архив*. 2020;(11):110–116. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000783>.
 - Gabrielyan N.I., Sharapchenko S.O., Kisil O.V., Kormilitsina V.G., Drabkina I.V., Safonova T.B. et al. The problem of global development of antibiotic resistant nosocomial pathogens. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(11):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000783>.
 25. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Артамонова П.С. Антибактериальная терапия заболеваний ЛОР-органов во время пандемии COVID-19. *Consilium Medicum*. 2020;(11):10–15. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200359>.
 - Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Artamonova P.S. Antibacterial therapy for ENT diseases during the COVID-19 pandemic. *Consilium Medicum*. 2020;(11):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200359>.
 26. Huemer M., Mairpady Shambat S., Bruggen S.D., Zinkernagel A.S. Antibiotic resistance and persistence-implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020;21(12):e51034. <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>.
 27. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):e29–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
 28. Летаров А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии (обзор). *Биохимия*. 2020;(9):1189–1212. Режим доступа: <https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/2020/85-09-1189>.
 - Letarov A.V. History of early bacteriophage research and the birth of basic virology concepts (review). *Biohimia*. 2020;(9):1189–1212. (In Russ.) Available at: <https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/2020/85-09-1189>.
 29. Никифорова Г.Н., Асриян Г.Г., Гуркова М.М., Артамонова П.С. Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы. *Медицинский совет*. 2021;(6):83–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-83-91>.
 - Nikiforova G.N., Asriyan G.G., Gurkova M.M., Artamonova P.S. Phage therapy in the treatment of patients with respiratory pathology: history, modern aspects, prospects. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-83-91>.
 30. Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;(1):55–64. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2021/1/cmasc-2021-t23-n1-p55/>.
 - Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Hazan P.L., Malova Yu.A. Therapeutic applications of bacteriophages: back to the future. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021;(1):55–64. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2021/1/cmasc-2021-t23-n1-p55/>.
 31. Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;(3):103–112. <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103>.
 - Ilyina T.S., Tolordava E.R., Romanova Yu.M. Looking at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2019;37(3):103–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103>.
 32. Артемьева Е.С., Будковская М.А., Рязанцев С.В. Возможности применения бактериофагов в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2018;(20):24–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-24-28>.
 - Artemyeva E.S., Budkovskaya M.A., Ryzantsev S.V. The possibility of using bacteriophages in otolaryngology. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(20):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-24-28>.
 33. Pires D.P., Melo L., Vilas Boas D., Sillankorva S., Azeredo J. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.09.004>.
 34. Łusiak-Szelachowska M., Weber-Dąbrowska B., Górski A. Bacteriophages and Lysins in Biofilm Control. *Virul Sin*. 2020;35(2):125–133. <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00192-3>.
 35. Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>.
 36. Oliveira H., Vilas Boas D., Mesnage S., Kluskens L.D., Lavigne R., Sillankorva S. et al. Structural and Enzymatic Characterization of ABgp46, a Novel Phage Endolysin with Broad Anti-Gram-Negative Bacterial Activity. *Front Microbiol*. 2016;7:208. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00208>.
 37. Chan B.K., Abedon S.T. Bacteriophages and their enzymes in biofilm control. *Curr Pharm Des*. 2015;21(1):85–99. <https://doi.org/10.2174/138161282066140905112311>.
 38. Knecht L.E., Veljkovic M., Fieseler L. Diversity and Function of Phage Encoded Depolymerases. *Front Microbiol*. 2020;10:2949. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02949>.
 39. Górski A., Dąbrowska K., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Łusiak-Szelachowska M., Jończyk-Matysiak E., Borysowski J. Phages and immunomodulation. *Future Microbiol*. 2017;12:905–914. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0049>.
 40. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Borysowski J. Phage therapy in allergic disorders? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(6):534–537. <https://doi.org/10.1177/1535370218755658>.
 41. Преображенский Н.А., Гольдман И.И., Липкин А.И. Проблема консервативного лечения больных хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 1982;(2):18–20.

- Preobragensky N.A., Goldman I.I., Lipkin A.I. The problem of conservative treatment of patients with chronic purulent otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 1982;(2):18–20. (In Russ.)
42. Волосевич Л.Л., Кривоухатская Л.Д., Чермеркин А.С. Эффективность применения лечебных бактериофагов у больных хроническим мезотимпанитом. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1985;(3):55–59.
Voloisevich L.L., Krivohatskaya L.D., Chemerkin A.S. The effectiveness of the use of therapeutic bacteriophages in patients with chronic suppurative mesotympanitis. *Zhurnal Ushnykh, Nosovykh i Gorlovykh Bolezney*. 1985;(3):55–59. (In Russ.)
43. Стратиева О.В. Использование поливалентного комбинированного пиобактериофага при острых и рецидивирующих параназальных синуситах у детей. В: *Сборник трудов XV съезда оториноларингологов России, 25–29 сентября 1995 г., Санкт-Петербург*. СПб.; 1995. Т. 2, 609 с.
- Stratieva O.V. Use of a polyvalent combined pyobacteriophage in acute and recurrent paranasal sinusitis in children. In: *Proceedings of the XV Congress of Otorhinolaryngologists of Russia, September 25–29, 1995, St. Petersburg*. St. Petersburg; 1995. Vol. 2, 609 p. (In Russ.)
44. Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. Влияние пиобактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом. *Российская ринология*. 1997;(2):55. Режим доступа: <http://rhinology.ru/docs/zhurnal/1997-2.pdf>.
Yanborisova E.R., Yanborisov T.M. Effect of pyobacteriophage on mucociliary clearance when applied topically in children with acute sinusitis. *Russian Rhinology*. 1997;(2):55. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/docs/zhurnal/1997-2.pdf>.
45. Fong S.A., Drilling A., Morales S., Cornet M.E., Woodworth B.A., Fokkens W.J. et al. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:418. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00418>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.И. Крюков, А.В. Гуров

Написание текста – Д.С. Черкасов

Сбор и обработка материала – Д.С. Черкасов, Е.А. Теплых

Редактирование – А.И. Крюков, А.В. Гуров, Д.С. Черкасов

Contribution of authors:

Study concept and design – Andrey I. Kryukov, Alexander V. Gurov

Text development – Dmitry S. Cherkasov

Collection and processing of material – Dmitry S. Cherkasov, Elena A. Teplykh

Editing – Andrey I. Kryukov, Alexander V. Gurov, Dmitry S. Cherkasov

Информация об авторах:

Крюков Андрей Иванович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-оториноларинголог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; info@mnpco@mosgorzdrav.ru

Гуров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; alex9999@inbox.ru

Черкасов Дмитрий Сергеевич, аспирант кафедры оториноларингологии имени Б.С. Преображенского лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; firework491@gmail.com

Теплых Елена Александровна, заведующая отделением оториноларингологии, Инфекционная клиническая больница №1; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; Doctor_teplykh@mail.ru

Information about the authors:

Andrey I. Kryukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief freelance specialist-Otorhinolaryngologist of the Moscow Department of Health, Head of the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; info@mnpco@mosgorzdrav.ru

Alexander V. Gurov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Researcher, Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; alex9999@inbox.ru

Dmitry S. Cherkasov, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology named after B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; firework491@gmail.com

Elena A. Teplykh, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Infectious Clinical Hospital No. 1; 63, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia; Doctor_teplykh@mail.ru

Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых

Н.А. Варавин , <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>, nikvaravin91@mail.ru

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.В. Крюков, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, evgeniy.md@mail.ru

В.А. Колодяжная, labzav@list.ru

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

Резюме

Введение. В настоящее время вопросы назначения антикоагулянтной терапии раненым являются малоизученными, не определены сроки ее проведения и дозы препаратов.

Цель. Изучить различные режимы антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоза вен нижних конечностей у раненых после оперативного вмешательства с использованием параметров системы плазменного гемостаза и теста «Тромбодинамика» (ТД).

Материалы и методы. Проведено наблюдательное исследование, в которое были включены 90 раненых с минно-взрывной/огнестрельной травмой, получающих антикоагулянтную терапию в профилактических дозах. Исследования проводили на оборудовании – регистраторе тромбодинамики («ГемаКор», Москва). Пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 – 30 пациентов, принимавших ривароксабан в дозе 10 мг в сутки, группа 2 – 30 пациентов, получавших эноксапарин натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки, группа 3 – 30 пациентов, получавших эноксапарин натрия 40 мг 2 раза в сутки. Забор крови осуществлялся перед очередным введением антикоагулянта (остаточная концентрация). В динамике лечения оценивали показатели системы плазменного гемостаза, параметры теста ТД.

Результаты. Выявлено, что при проведении профилактической антикоагулянтной терапии достоверных различий в стандартных показателях коагулограммы не установлено, при исследовании параметров теста ТД наблюдались значимые различия между группами 1 и 3 в показателях V, Vi, Tlag, Cs, между группами 2 и 3 – в параметрах V, Vi, Tlag, Cs, между группами 1 и 2 – в значении D. Обнаружена статистически значимая связь между параметром D теста ТД и показателями тромбинового времени, протромбина по Квику, содержанием фибриногена.

Заключение. Тест ТД может использоваться в качестве потенциального инструмента для персонализированного подхода к мониторингу системы гемостаза у раненых.

Ключевые слова: венозные тромбозы, плазменный гемостаз, тромбодинамика, D-димер, раненые

Благодарности. Исследование было выполнено в рамках программы «Приоритет 2030».

Для цитирования: Варавин Н.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Колодяжная В.А. Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых. *Медицинский совет*. 2023;17(13):305–311. <https://doi.org/10.21518/ms2023-196>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded

Nikita A. Varavin , <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>, nikvaravin91@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Evgeny V. Kryukov, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, evgeniy.md@mail.ru

Victoria A. Kolodyazhnaya, labzav@list.ru

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

Abstract

Introduction. Currently, the issues of prescribing anticoagulant therapy to the wounded are poorly studied, the doses of drugs and the timing of its implementation have not been determined.

Aim. To study various modes of anticoagulant therapy for the prevention of venous thrombosis of the lower extremities in the wounded after surgery using the parameters of the plasma hemostasis system and the Thrombodynamics test.

Materials and methods. A prospective study was conducted, which included 90 wounded with mine-explosive/gunshot injury receiving anticoagulant therapy in preventive doses. The studies were carried out on the equipment of the Thrombodynamics recorder (HemaCor, Moscow). The patients were divided into 3 groups: 1 group, which included 30 patients taking rivaroxaban at a dose of 10 mg/day, 2 group of 30 patients receiving enoxaparin sodium at a dose of 40 mg once a day, 3 group consisting of 30 patients receiving enoxaparin sodium 40 mg 2 times a day. In the dynamics of treatment, the parameters of the plasma hemostasis system and the parameters of the Thrombodynamics test were evaluated.

Results. It was revealed that during preventive anticoagulant therapy, there were no significant differences in the standard parameters of the coagulogram, when studying the parameters of the Thrombodynamics test, significant differences were

observed between groups 1 and 3 in values (V/VSt, Vi, Tlag, CS), between group 2 and 3 in parameter (V/VSt, Vi, Tlag, CS), between group 1 and group 2 in the value of D. A statistically significant relationship was found between the Thrombodynamics parameter D and the indicators of TV, prothrombin by Quick, and fibrinogen content.

Conclusion. The Thrombodynamics test can be used as a potential tool for a personalized approach to monitoring the hemostasis system in the wounded.

Keywords: venous thromboembolism, plasma hemostasis, thrombodynamics, D-dimer, wounded

Acknowledgments. The study was carried out as part of the program "Priority 2030".

For citation: Varavin N.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Kolodyazhnaya V.A. Comparative evaluation of preventive anticoagulant therapy regimens in the wounded. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):305–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-196>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЕО) на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой в хирургии повреждений, а частота острых венозных тромбозов при политравме достигает 35–55% [1–4]. Высокая доля ВТЕО при боевой травме обусловлена патогенетическими процессами, протекающими в организме в период ранения и после него. Данные повреждения характеризуются наличием особого механизма развития, связанного с воздействием ранящего снаряда, большей тяжестью, острой массивной кровопотерей, сопровождающей боевую травму, а также гиподинамией, связанной с необходимостью эвакуации к месту оказания медицинской помощи. Обширные повреждения органов и тканей приводят к развитию острой травматической коагулопатии [5].

Образование венозного тромбоза начинается с момента получения травмы, поэтому отсутствие профилактических мероприятий с первых дней после ранения при наличии факторов риска развития ВТЕО приводит к нарастанию тромботических масс в магистральных венах конечностей и является причиной развития эмболии легочных артерий [6].

Анализ научной литературы показывает, что вопросы профилактики ВТЕО у раненых остаются дискуссионными: не определены сроки ее проведения и дозировки используемых препаратов, а риск развития геморрагических осложнений сдерживает многих врачей от назначения препаратов, влияющих на систему свертывания крови [7]. В существующих действующих федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЕО [8], клинических рекомендациях по профилактике ВТЕО в травматологии и ортопедии [9] отсутствует такая когорта пациентов, как раненые. Важно отметить, что раненые имеют дополнительные факторы риска гиперкоагуляции, обусловленные длительной иммобилизацией конечностей после ранения, массивной гемотрансфузией, переливанием тромбоцитарной массы, высоким уровнем эмоционального стресса [5, 10, 11].

Классические лабораторные тесты для оценки системы гемостаза включают протромбиновое время с расчетом процента протромбина по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, количество тромбоцитов. Эти тесты тради-

ционно используются для рутинной диагностики нарушений гемокоагуляции, а также определения показаний к проведению трансфузионной терапии. Однако применение классических коагуляционных тестов имеет ряд ограничений [12], к которым следует отнести невозможность прогнозировать развитие венозных тромбоэмболий [3] и оценить индивидуальную эффективность назначаемой антикоагулянтной терапии [13, 14].

Такие показатели, как АЧТВ, протромбиновое время и тромбиновое время, зачастую остаются нечувствительными даже при верификации уже развившегося тромбоза [13, 15]. В таком случае использование глобальных тестов оценки гемостаза, позволяющих охарактеризовать физические свойства образовавшегося сгустка, качественно и количественно проанализировать процесс тромбообразования, могло бы существенно изменить подход к диагностике и прогнозу венозных тромбоэмболий [16, 17]. Одним из таких методов является тест «Тромбодинамика» (ТД), который позволяет регистрировать процесс локализованного формирования фибринового сгустка в реальном времени в небольшом объеме образца плазмы крови конкретного пациента [18].

Цель исследования – изучить различные режимы антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоза вен нижних конечностей у раненых после оперативного вмешательства с использованием показателей системы плазменного гемостаза и теста ТД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное исследование, в которое были включены 90 раненых с минно-взрывной/огнестрельной травмой, получавших антикоагулянтную терапию в профилактических дозах.

Критерии включения: раненые с минно-взрывной/огнестрельной травмой после оперативного вмешательства без признаков продолжающегося наружного или внутрисосудистого кровотечения.

Критерии исключения:

- отказ испытуемых от участия в исследовании;
- тромбоцитопения;
- наличие сопутствующей патологии:
 - гематологические заболевания;
 - заболевания соединительной ткани;
 - злокачественные новообразования;

- выраженные печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд – Пью);
- хроническая болезнь почек 4–5-й стадии.

Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 278 от 30 мая 2023 г.).

Исследования проводили на регистраторе тромбодинамики («ГемаКор», Москва). Пациенты были разделены на 3 группы:

- группа 1: 30 пациентов, принимавших ривароксабан в дозе 10 мг в сутки;
- группа 2: 30 пациентов, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в сутки;
- группа 3: 30 пациентов, получавших эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки.

Всем пациентам были выполнены следующие исследования: коагулограмма (АЧТВ, тромбиновое время, протромбин по Квику, фибриноген), определение концентрации D-димера, антитромбина III, фактора VIII.

Оценку показателей проводили на исходе действия препарата (остаточная концентрация) для оценки эффективности проводимой терапии. Материалом для исследования гемостаза служили образцы венозной крови. Забор крови осуществляли из периферической вены с помощью закрытых систем S-Monovette® (Sarstedt, ФРГ) с цитратом натрия 3,2% непосредственно перед очередным приемом или введением антикоагулянта (после как минимум 5 периодов его полувыведения, когда концентрация препарата в плазме принимала ста-

ционарное состояние и развивался стабильный фармакодинамический эффект [19]). Обедненную тромбоцитами плазму получали центрифугированием в течение 15 мин при 1600 g, затем часть плазмы повторно обрабатывали центрифугированием при 10 000 g в течение 5 мин для получения плазмы, свободной от тромбоцитов, и использовали для анализов тест ТД.

Тестом ТД оценивали следующие показатели:

- скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста сгустка (V , мкм/мин);
- время задержки роста сгустка (лаг-тайм – Tlag, мин);
- начальная скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 2–6 мин после начала роста сгустка (V_i , мкм/мин);
- размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта со вставкой активатором (C_s , мкм);
- оптическая плотность сгустка (D , усл. ед.);
- время появления спонтанных сгустков в объеме исследуемой плазмы (T_{sp} , мин) [18, 20].

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Численные значения анализируемых показателей каждой группы анализировали на соответствие закону нормального распределения, установленно-го на основании расчета W-критерия Шапиро – Уилка, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q_{25} ; Q_{75}]. Различия величин медианы между группами оценивали по критерию Краскелла – Уоллиса. Для оценки значимости корреляционных связей использовали критерий Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика показателей системы плазменного гемостаза, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

● **Table 1.** Comparative characteristics of the plasma hemostasis system indicators, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Показатель (референсные значения)	Группа 1 (ривароксабан 10 мг), $n = 30$	Группа 2 (эноксапарин 40 мг 1 раз), $n = 30$	Группа 3 (эноксапарин 40 мг 2 раза), $n = 30$	p^*
Протромбиновое время (9,4–12,5), сек	11,3 [10,6; 12,1]	12,8 [11,0; 14,2]	11,2 [11,2; 13,2]	$p_1-p_2 = 0,398$ $p_1-p_3 = 0,777$ $p_2-p_3 = 0,659$
Активированное частичное тромбопластиновое время (25,4–38,0), сек	30,9 [28,7; 33,3]	31,2 [27,8; 34,6]	31,6 [28,4; 35,0]	$p_1-p_2 = 0,906$ $p_1-p_3 = 0,887$ $p_2-p_3 = 0,990$
Протромбин по Квику (80–130), %	89,0 [84,0; 99,5]	80,0 [70,5; 93,8]	87,0 [74,5; 93,5]	$p_1-p_2 = 0,283$ $p_1-p_3 = 0,481$ $p_2-p_3 = 0,987$
Фибриноген (2,76–4,71), г/л	5,35 [4,31; 5,77]	5,7 [5,32; 7,03]	6,0 [4,43; 6,95]	$p_1-p_2 = 0,203$ $p_1-p_3 = 0,930$ $p_2-p_3 = 0,336$
Антитромбин III (83–128), %	112 [100,0; 116]	102 [90,3; 112]	98 [90,5; 107]	$p_1-p_2 = 0,463$ $p_1-p_3 = 0,367$ $p_2-p_3 = 0,997$
Фактор VIII (50–150%), %	241 [149; 333]	285 [190,0; 336]	282 [253; 325]	$p_1-p_2 = 0,699$ $p_1-p_3 = 0,219$ $p_2-p_3 = 0,927$
D-димер (<500), мкг/л	537 [322; 1798]	564 [480; 845]	768 [561; 1270]	$p_1-p_2 = 0,931$ $p_1-p_3 = 0,440$ $p_2-p_3 = 0,385$

* P -значения при сравнениях показателя по критерию Краскелла – Уоллиса в группах.

● **Таблица 2.** Характеристика показателей теста «Тромбодинамика», Me [Q₂₅; Q₇₅]
 ● **Table 2.** Characteristics of the test “Thrombodynamics” indicators, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель (референсные значения)	Группа 1 (ривароксабан 10 мг), n = 30	Группа 2 (эноксапарин 40 мг 1 раз), n = 30	Группа 3 (эноксапарин 40 мг 2 раза), n = 30	p*
Скорость роста сгустка V (20,0–29,0), мкм/мин	28,9 [28,3; 30,8]	29,4 [25,2; 31,8]	24,8 [21,5; 30,3]	p ₁ –p ₂ = 0,999 p ₁ –p ₃ = 0,010 p ₂ –p ₃ = 0,019
Время задержки роста сгустка Tlag (0,6–1,5), мин	1,0 [0,9; 1,35]	0,9 [0,8; 1,15]	1,0 [0,9; 1,17]	p ₁ –p ₂ = 0,314 p ₁ –p ₃ = 0,810 p ₂ –p ₃ = 0,511
Начальная скорость роста сгустка Vi (38,0–56,0), мкм/мин	58,0 [54,7; 61,6]	58,4 [54,7; 61,4]	50,5 [50,5; 56,5]	p ₁ –p ₂ = 0,998 p ₁ –p ₃ = 0,012 p ₂ –p ₃ = 0,018
Размер фибринового сгустка Cs (800–1200), мкм	1242 [1129; 1296]	1239 [1095; 1282]	1096 [1006; 1213]	p ₁ –p ₂ = 0,863 p ₁ –p ₃ = 0,005 p ₂ –p ₃ = 0,022
Оптическая плотность сгустка D (15 000–32 000), усл. ед.	26 693 [23 859; 27 906]	29 493 [26 810; 32 212]	29 366 [24 714; 30 874]	p ₁ –p ₂ = 0,007 p ₁ –p ₃ = 0,091 p ₂ –p ₃ = 0,592

* Р-значения при сравнениях показателя по критерию Краскелла – Уоллиса в группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям. При статистическом анализе в обследованных группах было установлено, что в процессе проведения профилактической антикоагулянтной терапии у раненых значимых различий в стандартных показателях коагулограммы выявлено не было (табл. 1), в то же время во всех группах отмечалось повышение уровня фибриногена, фактора VIII выше референсных значений, что отражает напряженность системы плазменного гемостаза.

При исследовании результатов теста ТД наблюдались статистически значимые различия между группами 1 и 3 в параметрах V, Vi Tlag, Cs, между группами 2 и 3 – в параметрах V, Vi, Tlag, Cs, между группами 1 и 2 – в параметре D (табл. 2).

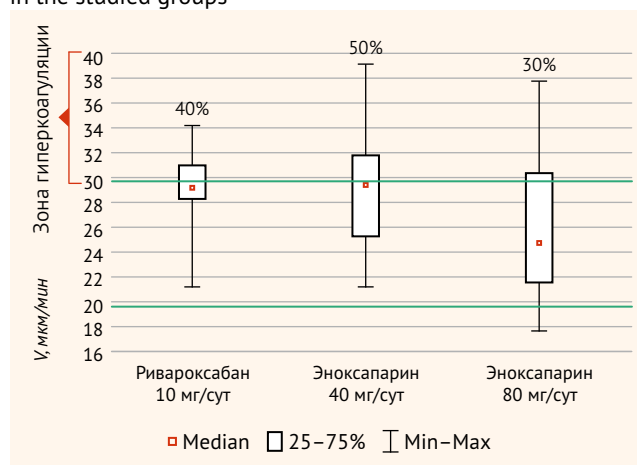
Зафиксировано 4 случая образования спонтанных сгустков в группе лиц, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз сут, по 2 случая в группах, принимавших ривароксабан 10 мг в сут и эноксапарин в дозе 40 мг 2 раза в сут.

Для оценки эффективности проводимой антикоагулянтной терапии анализировали распределение параметра V в исследуемых группах (рисунок).

В группе пациентов, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 2 раза в день, 30% значений V находились в диапазоне гиперкоагуляции; в группе пациентов, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в день, значения V уже в 50% случаев определялись в зоне гиперкоагуляции; у группы пациентов, получавших ривароксабан в дозе 10 мг, значения параметра V находились в диапазоне гиперкоагуляции в 40% случаев. За время наблюдения в исследуемых группах не было установлено факта тромбоза вен нижних конечностей, а также эпизодов кровотечения.

● **Рисунок.** Распределение параметра V (скорость роста сгустка) в исследуемых группах

● **Figure.** Distribution of parameter V (clot growth rate) in the studied groups



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время общеизвестно, что рутинно используемые лабораторные тесты, такие как АЧТВ, протромбиновое время, протромбин по Квику, не способны качественно и тем более количественно оценивать состояние гемостаза у пациентов, принимающих антикоагулянты [20]. В немногочисленных исследованиях с применением теста ТД при различных клинических состояниях он продемонстрировал более высокую чувствительность к терапии антикоагулянтами по сравнению с АЧТВ, тестом генерации тромбином, тромбоэластографией [21, 22].

Параметр V, получаемый в тесте ТД, позволяет характеризовать состояние гипо-, нормо- или гиперкоагуляции у конкретного пациента. При этом достижение зоны

гипокоагуляции перед приемом очередной дозы антикоагулянта рассматривается как показатель эффективности проводимой терапии. По результатам проведенного исследования в условиях остаточной концентрации антикоагулянта при его профилактическом назначении в ряде случаев регистрировалась гиперкоагуляция у раненых. Установлено, что подобное смещение гемостаза в сторону гиперкоагуляции при остаточной концентрации препарата существенно увеличивает риск тромбоза [20, 23]. В исследовании K. Lobastov et al. [24] было показано, что сохранение выраженной гиперкоагуляции по данным теста ТД предсказывает развитие послеоперационных ВТЭО у пациентов с колоректальным раком. Одним из заболеваний с выраженным гиперкоагуляционным синдромом является COVID-19, который потребовал масштабного применения антикоагулянтных препаратов и остро поставил вопрос выбора лабораторного мониторинга их эффективности [25, 26]. По результатам многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19 [27] было установлено, что тест ТД позволяет оценить как недостаток дозы низкомолекулярных гепаринов, так и их передозировку и может широко использоваться для контроля состояния коагуляции у больных COVID-19. В другом исследовании, проведенном на пациентах с COVID-19 тяжелого течения [28], авторы пришли к выводу, что дозирование низкомолекулярных гепаринов под контролем теста ТД позволяет значительно снизить у пациентов количество тромботических осложнений.

Также нами было зафиксировано 8 случаев образования спонтанных сгустков, что свидетельствует о высоком протромботическом потенциале плазмы и может быть связано с присутствием активированных коагулянтных комплексов и повышенной концентрацией прокоагулянтных везикул. Несмотря на это, при профилактическом назначении антикоагулянтных препаратов нам не удалось установить достоверную связь между параметрами теста ТД и клиническими исходами. Это, по-видимому, связано с недостаточной частотой геморагических и тромбозомболических событий, а также небольшой длительностью наблюдения за пациентами. Тем не менее, экстраполируя результаты более масштабных исследований, следует рассмотреть использование теста ТД у раненых для раннего выявления гиперкоагуляционных сдвигов и их последующей коррекции с целью упреждения ВТЭО.

Сравнивая полученные результаты с данными ранее опубликованных исследований, касающихся пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины, мы также отметили, что вариабельность параметра V у пациентов,

получающих ривароксабан, была в гораздо более узком диапазоне [20, 29]. Это может свидетельствовать о более стабильной и предсказуемой фармакодинамике ривароксабана по сравнению с эноксапаринином. Вместе с тем нельзя не отметить, что, несмотря на прием эноксапарина в профилактической дозе 40 мг/сут, половина пациентов в нашем исследовании оставались в зоне гиперкоагуляции, а прием эноксапарина промежуточной дозе 80 мг/сут снижал их долю до 30%.

При анализе взаимосвязи стандартных показателей системы плазменного гемостаза и параметров теста ТД с помощью коэффициента корреляции Спирмена выявлена сильная положительная связь между показателем D и содержанием фибриногена (0,788; $p < 0,001$), средняя положительная связь между D и тромбиновым временем (0,462; $p = 0,046$), средняя отрицательная связь между D и протромбином по Квику (–0,542; $p = 0,004$). Достоверная связь между уровнем фибриногена и параметром D также ранее была обнаружена в исследовании Л.В. Кречетовой и др. [30], что является закономерным, так как параметр D характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структура зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII.

Ограничениями проведенного исследования являлись отсутствие контрольной группы пациентов, малый объем выборки и непродолжительное время наблюдения за пациентами, что может оказать влияние на точность полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование теста ТД в комплексе со стандартными методами расширяет возможности лабораторной диагностики и способствует большему пониманию процессов, происходящих в свертывающей системе крови у раненых. Применение антикоагулянтных препаратов с целью профилактики ВТЭО обладает неодинаковым влиянием на параметры теста ТД, зависящего от наименования и дозы препарата, что требует дальнейшего изучения режимов их использования в особой когорте раненых. В перспективе тест ТД может быть рассмотрен в качестве потенциального инструмента для персонализированного подхода к мониторингу системы гемостаза у раненых с целью определения эффективности и безопасности проводимой антикоагулянтной терапии. 

Поступила / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2023

Принята в печать / Accepted 07.06.2023

Список литературы / References

1. Петров А.Н., Борисов М.Б., Денисенко В.В., Ганин Е.В., Семенов Е.А., Коскин В.С., Самохвалов И.М. Профилактика острых тромбозомболических осложнений у пострадавших с многоэтапным хирургическим лечением сочетанной скелетной травмы. *Скорая медицинская помощь*. 2016;17(2):42–48. Режим доступа: <https://smp.spb.ru/jour/article/view/139>.
2. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Есипов А.В. и др. *Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы*. М.; 2022. 373 с. Режим доступа: https://medicine.mil.ru/upload/site299/document_file/XWYl6jsziB.pdf.
3. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chuprina A.P., Kotiv B.N., Samokhvalov I.M., Esipov A.V. et al. *Methodical recommendations for the treatment of combat surgical trauma*. Moscow; 2022. 373 p. (In Russ.) Available at: https://medicine.mil.ru/upload/site299/document_file/XWYl6jsziB.pdf.
4. Хубулава Г.Г., Гаврилов Е.К., Болотоков Х.Л., Садовой С.В. Венозные тромбозомболические осложнения. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019;178(1):77–81. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-1-77-81>.

- Khbulava G.G., Gavrilov E.K., Bolotkov H.L., Sadovoy S.V. Venous thromboembolic complications. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(1):77–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-1-77-81>.
4. Ruskin K.J. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(2):215–218. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000567>.
 5. Николаев К.Н., Зубрицкий В.Ф., Колтович А.П., Варданян А.В., Капустин С.И., Дolidze Д.Д., Варданян В.А. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений при боевой огнестрельной травме. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(9):82–86. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090182>.
Nikolaev K.N., Zubritsky V.F., Koltovich A.P., Vardanyan A.V., Kapustin S.I., Dolidze D.D., Vardanyan V.A. Prevention of venous thromboembolic complications in firearm injury. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(9):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090182>.
 6. Николаев К.Н., Зубрицкий В.Ф., Капустин С.И., Колтович А.П., Захаров Р.С. Тромбозомболия легочной артерии у раненого с сочетанной минно-взрывной травмой на фоне проведения антикоагулянтной профилактики (клинический случай). *Травматология и ортопедия России*. 2015;21(3):86–91. Режим доступа: <https://journal.rniito.org/jour/article/view/149>.
Nikolaev K.N., Zubritsky V.F., Kapustin S.I., Koltovich A.P., Zakharov R.S. Pulmonary embolism in a wounded with mine blast injury against the background of anticoagulant prophylaxis (case report). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015;21(3):86–91. (In Russ.) Available at: <https://journal.rniito.org/jour/article/view/149>.
 7. Николаев К.Н., Зубрицкий В.Ф., Колтович А.П., Ивченко Д.Р., Акимов А.В., Голубов Е.А. Дифференцированный подход к профилактике венозных тромбозомболических осложнений при боевой огнестрельной травме нижних конечностей. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(1):38–44. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(1\).38-44](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(1).38-44).
Nikolaev K.N., Zubritsky V.F., Koltovich A.P., Ivchenko D.R., Akimov A.V., Golubov E.A. et al. A Differentiated approach to vein thromboembolic complication prevention in military low-extremity firearm injury. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny*. 2018;11(1):38–44. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(1\).38-44](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(1).38-44).
 8. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1–51. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>.
Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya*. 2015;9(4-2):1–51. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>.
 9. Миронов С.П., Кириенко А.И., Скороглядов А.В., Андрияшкин В.В., Аржакова Н.И., Ахтямов И.Ф. и др. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии: российские клинические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*. 2012;18(Прил. 1):1–24. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/peortoped.pdf>.
Mironov S.P., Kirienko A.I., Skoroglyadov A.V., Andriyashkin V.V., Arzhakova N.I., Akhtyamov I.F. et al. Prophylaxis of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics: Russian clinical guidelines. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;18(Suppl. 1):1–24. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/peortoped.pdf>.
 10. Зеленина Н.В., Назаров С.С., Марченко А.А., Юсупов В.В. Особенности адаптации военнослужащих-комбатантов и оценка их стрессоустойчивости. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019;38(3):59–65. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/RMMAreprint/article/view/26068>.
Zelenina N.V., Nazarov S.S., Marchenko A.A., Yusupov V.V. Features of adaptation in combatants and estimation their stress resilience. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(3):59–65. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/RMMAreprint/article/view/26068>.
 11. Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: when physiology becomes vascular harm. *Thromb Res*. 2015;135(Suppl. 1):S52–S55. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(15\)50444-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(15)50444-1).
 12. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. Часть II. Чувствительность интегральных тестов к гиперкоагуляционным состояниям. *Онкогематология*. 2015;10(3):78–91. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-78-91>.
Lipets E.N., Ataulakhov F.I., Panteleev M.A. Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. Part II. The sensitivity of integral tests to hypercoagulable states. *Oncohematology*. 2015;10(3):78–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-78-91>.
 13. Деметьева Г.И., Лобастов К.В., Скопинцев В.Б., Лаберко Л.А. Возможности глобальных тестов оценки системы гемостаза в прогнозировании венозных тромбозомболических осложнений в хирургической практике. *Хирург*. 2017;(4):27–38. Режим доступа: <https://panor.ru/articles/vozmozhnosti-globalnykh-testov-otsenki-sistemy-gemostaza-v-prognostirovani-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozheniy-v-khirurgicheskoy-praktike/56973.html>.
 - Dementeva G.I., Lobastov K.V., Skopintsev V.B., Laberko L.A. The possibility of global assessment tests of the hemostatic system in the prediction of venous thromboembolism in surgical practice. *Surgeon*. 2017;(4):27–38. (In Russ.) Available at: <https://panor.ru/articles/vozmozhnosti-globalnykh-testov-otsenki-sistemy-gemostaza-v-prognostirovani-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozheniy-v-khirurgicheskoy-praktike/56973.html>.
 14. Михеева А.В., Афончиков В.С., Волчков В.А. Изменения показателей тромбозластограммы у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. *Медицинский алфавит*. 2018;3(26):26–30. Режим доступа: <https://www.med-alpha.com/jour/article/view/827>.
Mikheeva A.V., Afonchikov V.S., Volchkov V.A. Changes in indices of thromboelastogram in patients with severe sepsis and septic shock. *Medical Alphabet*. 2018;3(26):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alpha.com/jour/article/view/827>.
 15. Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г. Новые представления о свертывании крови. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018;5(3):13–22. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-13-22>.
Ataulakhov F.I., Romyantsev A.G. New insights into the blood clotting. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(3):13–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-13-22>.
 16. Подоплелова Н.А., Сулимов В.Б., Ташилова А.С., Ильин И.С., Пантелеев М.А., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. Свертывание крови в XXI веке: новые знания, методы и перспективы для терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(1):139–157. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157>.
Podoplelova N.A., Sulimov V.B., Tashilova A.S., Panteleev M.A., Ledeneva I.V., Shikhaliev K.S. Blood coagulation in the 21st century: existing knowledge, current strategies for treatment and perspective. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(1):139–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157>.
 17. Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский совет*. 2019;(16):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(16):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
 18. Шулуто Е.М. (ред.). *Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учебно-методические рекомендации*. М.; 2015. 72 с. Shuluto E.M. (ed.). *Application of the thrombodynamics test to assess the state of the hemostasis system: educational and methodological recommendations*. Moscow; 2015. 72 p. (In Russ.)
 19. Сычев Д.А., Синицина И.И., Цомая И.В., Варданян А.В., Леванов А.Н. Клинико-фармакологическое и клиническое обоснование кратности применения новых пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2017;57(11):84–93. Режим доступа: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/63>.
Sychev D.A., Sinitsina I.I., Tsomaya I.V., Vardanyan A.V., Levano A.N. Clinico-pharmacological and clinical basis of multiplicity of intake of novel oral anticoagulants. *Kardiologiya*. 2017;57(11):84–93. (In Russ.) Available at: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/63>.
 20. Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., Скрипка А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Вуймо Т.А. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые пероральные антикоагулянты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(5):544–552. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-09-07>.
Gebekova Z.A., Ivanov I.I., Asambayeva A., Skripka A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Vuimo T.A. Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):544–552. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-09-07>.
 21. Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I., Tarandovskiy I.D., Orel E.B., Poletaev A.V. et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(12):3418–3425. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1041385>.
 22. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., Koltsova E.M. et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0199900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199900>.
 23. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.Б., Белехан А.В., Аржавкина Л.Г. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский альянс*. 2021;9(1):43–51. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
Chugunov A.A., Salukhov V.V., Dantseva O.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.B., Bolekhan A.V., Arzhavkina L.G. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronavirus infection. *Medical Alliance*. 2021;9(1):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
 24. Lobastov K., Dementieva G., Soshitova N., Bargandzhia A., Barinov V., Laberko L., Rodoman G. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(1):31–41. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.06.015>.

25. Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет*. 2020;(21):230–237. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
Salukhov V.V., Gulyaev N.I., Dorokhina E.V. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in COVID-associated lung damage. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):230–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>.
26. Авдеев С.Н., Базарова А.В., Баранова Е.И., Есаян А.М., Жусупова Г.К., Замятин М.Н. и др. Резолюция Международной встречи экспертов по обмену научным опытом применения антикоагулянтов у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9):92–94. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4099>.
Avdeev S.N., Bazarova A.V., Baranova E.I., Esayan A.M., Zhusupova G.K., Zamyatin M.N. et al. Resolution of the International meeting of experts on the exchange of scientific experience in the use of anticoagulants in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(9):92–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4099>.
27. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затеишчиков Д.А. и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):62–73. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73>.
Bovt E.A., Brazhnik V.A., Bulanov A.Yu., Vasilyeva E.Yu., Vuimo T.A., Zateyshchikov E.N. et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in patients with COVID-19. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(6):62–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73>.
28. Vuimo T.S., Tsarenko S.V., Filimonova E.V., Seregina E.A., Karamzin S.S. Correction of Anticoagulant Therapy in Patients with Severe COVID-19 Virus Infection Using a Thrombodynamics Coagulation Assay. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221142862. <https://doi.org/10.1177/10760296221142862>.
29. Крылов А.И., Шулуто А.М., Прасолов Н.В., Петровская А.А., Хмырова С.Е. Коагулологические аспекты лечения осложнений пролонгированной терапии варфарином. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(3):33–41. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/3/4.htm>.
Krylov A.I., Shulutko A.M., Prasolov N.V., Petrovskaya A.A., Khmyrova S.E. Coagulological aspects of treatment of complications of prolonged therapy with warfarin. *Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(3):33–41. (In Russ) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/3/4.htm>.
30. Кречетова Л.В., Нечипуренко Д.Ю., Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Береснева Е.А., Маркелов М.И. и др. Использование теста тромбодинамики в диагностике нарушений гемостаза у больных COVID-19 разной степени тяжести. *Клиническая практика*. 2021;12(4):23–37. <https://doi.org/10.17816/clinpract88138>.
Krechetova L.V., Nechipurenko D.Yu., Shpiluk M.A., Beznoshchenko O.S., Beresneva E.A., Markelov M.I. et al. The use of the thrombodynamics test in the diagnostics of hemostasis disorders in patients with COVID-19 of varying severity. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):23–37. (In Russ) <https://doi.org/10.17816/clinpract88138>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, Е.В. Крюков
 Написание текста – Н.А. Варавин, В.А. Колодяжная
 Сбор и обработка материала – Н.А. Варавин, В.А. Колодяжная
 Обзор литературы – Н.А. Варавин, В.В. Салухов
 Анализ материала – В.В. Салухов, Е.В. Крюков
 Статистическая обработка – Н.А. Варавин, В.А. Колодяжная
 Редактирование – В.В. Салухов, Е.В. Крюков
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgeny V. Kryukov
 Text development – Nikita A. Varavin, Victoria A. Kolodyazhnaya
 Collection and processing of material – Nikita A. Varavin, Victoria A. Kolodyazhnaya
 Literature review – Nikita A. Varavin, Vladimir V. Salukhov
 Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Evgeny V. Kryukov
 Statistical processing – Nikita A. Varavin, Victoria A. Kolodyazhnaya
 Editing – Vladimir V. Salukhov, Evgeny V. Kryukov
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgeny V. Kryukov

Информация об авторах:

Варавин Никита Алексеевич, врач-кардиолог 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; nikvaravin91@mail.ru
Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru
Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; evgeniy.md@mail.ru
Колодяжная Виктория Анатольевна, заведующая лабораторией экспресс-диагностики, врач клинической лабораторной диагностики центра клинической лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; labzav@list.ru

Information about the authors:

Nikita A. Varavin, Cardiologist of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nikvaravin91@mail.ru
Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru
Evgeny V. Kryukov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; evgeniy.md@mail.ru
Victoria A. Kolodyazhnaya, Head of the Express Diagnostics Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; labzav@list.ru

Особенности течения диффузного токсического зоба у пациентов пожилого возраста

С.В. Булгакова, О.В. Косарева[✉], o.v.kosareva@samsmu.ru, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) является одной из частых эндокринных патологий, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы. Распространенность тиреотоксикоза у лиц старше 65 лет составляет 15%. Клиника тиреотоксикоза у пожилых пациентов неспецифична и малосимптомна. Преобладают астенические симптомы: нарастающая мышечная слабость, снижение массы тела, неврологическая симптоматика, выражающаяся в заторможенности и депрессии, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. У пожилых пациентов часто встречается тахикардия, мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий, нарастающая сердечная недостаточность, что связано с возрастными изменениями миокарда, сопутствующими атеросклероз-ассоциированными заболеваниями. Фибрилляция предсердий у пациентов с тиреотоксикозом повышает риск тромбоэмболических осложнений. Малосимптомные проявления тиреотоксикоза требуют более тщательного обследования, включающего лабораторные, гормональные и инструментальные методы. В статье рассмотрен клинический случай пожилого пациента с ДТЗ. Представлены особенности клинической картины с преобладанием нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: перебои в работе сердца, усиление одышки, признаки нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. Проведены диагностические исследования, дифференциально-диагностический поиск, подтверждающие наличие тиреотоксикоза и сердечно-сосудистой недостаточности. Назначено соответствующее лечение. Комплексный подход в лечении пациентов с ДТЗ в сочетании с ишемической болезнью сердца значительно улучшает состояние пациентов, нормализует тиреотоксический статус, а следовательно, и состояние сердечно-сосудистой системы на фоне применения тиреостатиков. Также состояние пациентов улучшается на фоне коррекции кардиопротективной терапии, нормализуется сердечный ритм, значительно компенсируются признаки хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, пожилые пациенты, сердечно-сосудистая патология, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Булгакова С.В., Косарева О.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Особенности течения диффузного токсического зоба у пациентов пожилого возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(13):312–317. <https://doi.org/10.21518/ms2023-260>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of diffuse toxic goiter in elderly patients

Svetlana V. Bulgakova, Olga V. Kosareva[✉], o.v.kosareva@samsmu.ru, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Ekaterina V. Treneva, Dmitry P. Kurmayev

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Diffuse toxic goiter is one of the frequent endocrine pathologies that lead to damage to the cardiovascular system. The prevalence of thyrotoxicosis in people over 65 years of age is 15%. The clinic of thyrotoxicosis among elderly patients is nonspecific and asymptomatic. Asthenic symptoms prevail – increasing muscle weakness, weight loss, neurological symptoms, expressed in lethargy and depression, changes in the gastrointestinal tract, cardiovascular system. Elderly patients often have tachycardia, atrial fibrillation, increasing heart failure, which is associated with age-related changes in the myocardium, concomitant atherosclerosis-associated diseases. Atrial fibrillation in patients with thyrotoxicosis increases the risk of thromboembolic complications. Low-symptomatic manifestations of thyrotoxicosis require a more thorough examination, including laboratory, hormonal and instrumental methods. This article considers a clinical case of an elderly patient with diffuse toxic goiter. The features of the clinical picture with the predominance of disorders from the cardiovascular system - interruptions in the work of the heart, increased shortness of breath, signs of increasing cardiovascular insufficiency are presented. Diagnostic studies, differential diagnostic search, confirming the presence of thyrotoxicosis and cardiovascular insufficiency were conducted. Appropriate treatment has been prescribed. An integrated approach in the treatment of patients with diffuse toxic goiter in combination with ischemic heart disease significantly improves the condition of patients, normalizes the thyrotoxic status, and, consequently, the state of the cardiovascular system against the background of the use of thyrostatics. Also, the wellbeing of patients improves because of correction of cardioprotective therapy, the heart rate is normalized, the signs of chronic heart failure are significantly compensated.

Keywords: diffuse toxic goiter, thyrotoxicosis, elderly patients, cardiovascular pathology, atrial fibrillation

For citation: Bulgakova S.V., Kosareva O.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Treneva E.V., Kurmayev D.P. Features of the course of diffuse toxic goiter in elderly patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):312–317. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-260>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Патология щитовидной железы является одной из частых в популяции, приводящая к сердечно-сосудистым катастрофам. Нарушения функции щитовидной железы проявляются синдромом гипотиреоза и тиреотоксикоза. Распространенность гипотиреоза в популяции составляет 4,6% (0,3% – явный, 4,3% – субклинический) [1], увеличивается с возрастом и у лиц старше 60 лет доходит до 12% [2, 3].

Второе место по распространенности занимает синдром тиреотоксикоза. Тиреотоксикоз – общее собирательное понятие, обусловленное избыточным действием тиреоидных гормонов на ткани в результате различных заболеваний щитовидной железы, к которым относится диффузный токсический зоб (ДТЗ), автономия щитовидной железы (узловой и многоузловой ТЗ), деструктивный тиреотоксикоз (подострый тиреоидит), йодиндуцированный тиреотоксикоз [4]. ДТЗ, или болезнь Грейвса, – одно из наиболее частых проявлений синдрома тиреотоксикоза (в 80% случаев). Распространенность тиреотоксикоза в популяции составляет 1,2%, при этом женщины болеют в 10–20 раз чаще, чем мужчины. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–40 лет, однако дебют ДТЗ возможен в любой возрастной группе [5, 6]. Лица старше 65 лет составляют 15% всех пациентов с тиреотоксикозом, его встречаемость в популяции лиц пожилого возраста составляет 2,3% у мужчин и 5,3% – у женщин [7].

Клиника тиреотоксикоза у пожилых пациентов является малосимптомной и неспецифичной. Часто преобладает астенический синдром, патология со стороны сердечно-сосудистой системы, неврологическая симптоматика. Прежде всего серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза, от которых зависит прогноз заболевания, течение сопутствующей патологии, трудоспособность. У пожилых пациентов кардиальные нарушения при ДТЗ наиболее выражены, что связано с возрастными изменениями миокарда и наличием, как правило, сопутствующей патологии сердца – ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардии, атеросклероз-ассоциированных заболеваний [8, 9].

В клинике тиреотоксикоза у пациентов пожилого возраста одним из ранних симптомов являются синусовая тахикардия (35%) и мерцательная аритмия (32,5%), а у лиц старше 70 лет синусовая тахикардия обнаруживается лишь в 30% случаев. С другой стороны, в 5% случаев мерцательной аритмии причиной является именно тиреотоксикоз, как субклинический, так и явный. У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом в отдельных наблюдениях также преобладает тахикардия, а при электрокардиографическом (ЭКГ) монитори-

ровании выявляются и эпизоды мерцательной аритмии. В 51,7% наблюдений единственным признаком манифестного тиреотоксикоза была быстро развивающаяся застойная сердечная недостаточность, чаще на фоне мерцательной аритмии [7, 10]. Фибрилляция предсердий – еще одно грозное осложнение тиреотоксикоза. В начале заболевания фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. Фибрилляция предсердий у пожилых пациентов встречается в 50% случаев по сравнению с 10–15% у пациентов более молодого возраста; при этом она чаще развивается у мужчин в связи с физиологически обусловленной симпатикотонией. У пожилых пациентов фибрилляция предсердий сопровождается декомпенсацией сердечно-сосудистой деятельности с развитием недостаточности в большом круге кровообращения, так как компенсаторные возможности правых отделов сердца быстро истощаются. У пациентов с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая вызывает снижение функциональных резервов сердца, появление или прогрессирование симптомов сердечно-сосудистой недостаточности. Развитие функциональной автономии преимущественно у лиц пожилого возраста определяет клинические особенности данного заболевания [7–9, 11–15]. В ряде исследований у 20% пациентов выявлялась блокада ножек пучка Гиса, преимущественно правой (87%), чаще в группе пациентов пожилого возраста. Повышение артериального давления встречалось в 33% случаев, в группе лиц молодого возраста преобладала артериальная гипертензия 1-й и 2-й степени в равных количествах соответственно – 43%, в группе среднего возраста преобладала артериальная гипертензия 2-й степени – 64%, в группе пожилых пациентов встречалась артериальная гипертензия 3-й степени – 63%. Частота встречаемости ИБС составляла 6% от всех пациентов с тиреотоксикозом, в основном это лица старше 50 лет. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) в основном выявлялись у пациентов среднего и пожилого возраста с частотой 35 и 47% соответственно. У всех пациентов пожилого возраста отмечалась ХСН 3-й стадии [16, 17]. Следует отметить и такие нарушения со стороны сердечной деятельности, как гипертрофия левого желудочка, дилатация полостей сердца, легочная гипертензия, диастолическая дисфункция, возникающие вследствие длительного воздействия тиреоидных гормонов, приводящих к повышению сократимости миокарда, высокому сердечному выбросу и повышению минутного объема [11, 13].

Также у больных тиреотоксикозом в пожилом возрасте изменения в нервной системе более чем в 10% случаев выражаются в заторможенности и депрессии, в отличие от клинической картины проявления тиреотоксикоза у лиц молодого и среднего возраста, характеризующейся возбудимостью, сменой настроения, раздражительностью. Отличительной чертой ДТЗ у пожилых является анорексия (до 35,5% случаев), сопровождающаяся снижением массы тела вплоть до кахексии, и субфебрильная температура. Клинические проявления и манифестного, и субклинического тиреотоксикоза в пожилом возрасте часто сопровождаются выраженной мышечной слабостью (более чем у 50% пациентов) и значительным снижением плотности костной ткани, развитием остеопороза [18]. Фактически, у половины пациентов пожилого возраста отмечаются поражения со стороны желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушениями стула (поносами), нарушениями функции печени, проявляющимися желтухой, повышением в крови уровня билирубина и печеночных ферментов. У более чем 8% пациентов наблюдается симптоматика вторичной надпочечниковой недостаточности, у 1/4 пациентов – нарушения углеводного обмена в виде нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе, а у 10% – манифестной формы сахарного диабета [7, 12].

Учитывая описанные клинические особенности тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста, необходимо подчеркнуть их многогранность, неспецифичность в данной возрастной категории, что согласуется с данными исследований ряда авторов [19–21].

В связи с трудностью диагностики тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста, обусловленного моносимптомностью заболевания или даже полным отсутствием характерных симптомов, важное значение приобретает комплексная диагностика данной патологии, включающая клинические, гормональные и инструментальные параметры.

При исследовании содержания тиреоидных гормонов в крови выявляется достоверное повышение уровня свободного тироксина и свободного трийодтиронина, снижение выработки тиреотропного гормона идет по принципу обратной связи. В пожилом возрасте несколько меняется динамика выработки тиреоидных гормонов. Концентрация тироксина с возрастом не меняется, но снижается поглощение йода щитовидной железой и секреция тироксина. Одновременно замедляется метаболизм и клиренс тироксина, периферическая конверсия тироксина в трийодтиронин. Уровень тиреотропного гормона с возрастом не меняется [22]. Следовательно, общепринятые лабораторные показатели функции щитовидной железы актуальны и для лиц пожилого возраста.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы имеет большое значение при диагностике тиреотоксикоза (его генеза), особенно у лиц пожилого возраста. Более чем у 40% пациентов выявляется неравномерное диффузное снижение эхогенности ткани щитовидной железы, функциональная автономия щитовидной железы отмечается в 40% случаев, что подтверждается при проведении скинтиграфии щитовидной железы [7].

Чаще всего пожилые пациенты с ДТЗ обращаются к врачу с преобладанием сердечно-сосудистой симптоматики, которая расценивается как аритмический вариант ИБС, декомпенсация сердечной недостаточности, что демонстрирует приведенный клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 73 года, обратился к эндокринологу в Клинику Самарского государственного медицинского университета с жалобами на сердцебиение, перебои в работе сердца, усиление одышки и болей в сердце, похудение на 7 кг за 3 мес.

Данные симптомы появились 3 мес. назад, когда стал отмечать сердцебиение, перебои в работе сердца, слабость. Обратился к кардиологу, так как с 65 лет диагностирована ИБС, стенокардия напряжения III функционального класса, ХСН IIA, гипертоническая болезнь II стадии, риска 4. В возрасте 68 лет перенес инфаркт миокарда, в 70 лет – повторный инфаркт, проведено коронарное стентирование. При обследовании по данным общего и биохимического анализа крови патологии не обнаружено. На ЭКГ нормосистолическая форма фибрилляции предсердий, единичные желудочковые экстрасистолы. Изменено лечение. Пациенту назначен блокатор рецепторов ангиотензина II (эдарби) 40 мг/сут, β -блокатор (бисопролол) 5 мг/сут, антиагрегант (клопидогрел) 75 мг/сут, антикоагулянт – прямой ингибитор фактора Ха апиксабан (эликвис) 5 мг 2 р/сут, статины (аторвастатин) 20 мг/сут. После корректировки кардиотропной терапии состояние улучшилось, в течение месяца уменьшились перебои в работе сердца, одышка. Но, несмотря на лечение, пациент стал отмечать снижение массы тела, вновь появились перебои в работе сердца, нарастала слабость, отеки на ногах.

При повторном обращении к кардиологу возник вопрос о возможном онкологическом заболевании, назначено дополнительное обследование. На повторном ЭКГ нормосистолическая форма фибрилляции предсердий, частые желудочковые экстрасистолы. Выявлены изменения в биохимическом и гормональном исследовании крови. Обнаружено нарушение функции печени: аланин-аминотрансфераза 94,6 Ед/л (референсный интервал <41 Ед/л), гамма-глутамилтранспептидаза 126 Ед/л (референсный интервал <60 Ед/л). Выявлена гиперфункция щитовидной железы: тиреотропный гормон 0,005 мМЕ/мл (референсный интервал 0,27–4,2 мМЕ/мл), свободный тироксин 15,00 пг/мл (референсный интервал 2,59–4,26 пг/мл), свободный трийодтиронин 6,71 пг/мл (референсный интервал 0,80–2,10 пг/мл). По данным ультразвукового исследования выявлено увеличение объема щитовидной железы до 28 см³, усиление васкуляризации ткани железы, образований не обнаружено. Рекомендована консультация эндокринолога.

При осмотре пациента: рост 182 см, масса тела 75 кг, индекс массы тела 22,7 кг/м². Отмечается сниженный тургор кожи, отечность стоп и голеней до средней трети. В позе Ромберга устойчив, выявляется мелко размаши-

стый тремор кистей рук. При пальпации щитовидная железа безболезненная, плотная, неоднородной консистенции, подвижная, увеличена до 1-й степени (по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)). При аускультации области сердца отмечается аритмия, частота сердечных сокращений 84 удара в минуту, акцент первого тона на верхушке, систолический шум над всеми отделами сердца. Артериальное давление 135/75 мм рт. ст.

Поставлен диагноз: ДТЗ 1-й степени (по ВОЗ); тиреотоксикоз тяжелой степени; токсический гепатит; тиреотоксическое сердце; ИБС; фибрилляция предсердий, нормосистолический вариант; желудочковая экстрасистолия; стенокардия напряжения III функционального класса; ХСН IIБ; гипертоническая болезнь II стадии, риска 4.

Назначено лечение: тиреостатики (тиазамол 30 мг/сут), мочегонные (фуросемид перорально 20 мг/сут), блокатор рецепторов ангиотензина II (эдарби 40 мг/сут), β -блокатор (бисопролол 10 мг/сут), антиагрегант (клопидогрел 75 мг/сут), антикоагулянт – прямой ингибитор фактора Ха аписабан (эликвис 5 мг 2 р/сут). От госпитализации пациент категорически отказался.

На повторном приеме через 10 дней на фоне проводимого лечения пациент отмечает улучшения состояния: исчезли отеки на ногах, сердцебиение. Лечебная тактика на данном этапе не менялась. Через 3 нед. лечения стала отмечаться положительная динамика в лабораторных и инструментальных методах исследования. Нормализовались показатели функции печени. На ЭКГ частота сердечных сокращений 72 удара в минуту, единичные желудочковые экстрасистолы. На 7-й неделе лечения исчезла слабость, пациент вернулся к своей исходной массе тела. Улучшились показатели гормонального профиля: тиреотропный гормон 0,3 мМЕ/мл, свободный тироксин 3,6 пг/мл. По данным ультразвукового исследования объем щитовидной железы уменьшился до 20 см³, усиления васкуляризации не выявлено. Пациент продолжает лечение по поводу ДТЗ, доза тиреостатиков уменьшена до 20 мг/сут с последующим контролем функции щитовидной железы. Назначение тиреостатиков в рамках комплексной терапии и достижение эутиреоидного состояния способствует значимому улучшению со сторо-

ны сердечно-сосудистой системы: уменьшается частота нарушений ритма и проводимости, улучшается систолическая и диастолическая функция левого желудочка, значительно компенсируются признаки ХСН у пациентов с ИБС и сопутствующим тиреотоксикозом [23]. Также пациенту рекомендована консультация кардиолога для коррекции кардиопротективной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе данного клинического случая обращает на себя внимание преобладание у пациента сердечно-сосудистой патологии: наличие ИБС, перенесенных инфарктов в анамнезе. Желудочковая экстрасистолия является редким нарушением ритма сердца при ДТЗ, однако у конкретного пациента пожилого возраста сочетание ИБС и тяжелого тиреотоксикоза повышает риск развития данного вида аритмии, нарастание сердечной недостаточности, которые могут иметь фатальный характер. В данном клиническом случае преобладание сердечно-сосудистой патологии первоначально было расценено как нарастание сердечной недостаточности и не вызвало подозрений по поводу возможного тиреотоксикоза. Также у пациентов пожилого возраста на фоне полиморфной симптоматики с преобладанием нарастающей слабости, потери массы тела тиреотоксикоз может быть ошибочно расценен как онкологическое заболевание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая особенности течения ДТЗ у пожилых пациентов (сочетание ИБС, сердечно-сосудистой декомпенсации, потери массы тела и общей слабости), требуется исключение тиреотоксикоза. Исследование гормонов щитовидной железы, в частности тиреотропного гормона, в таких случаях позволит поставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение, что предупредит развитие нарушений ритма, сердечно-сосудистой недостаточности и прогрессирования ИБС.



Поступила / Received 28.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2023

Принята в печать / Accepted 07.06.2023

Список литературы / References

1. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2021;17(1):4–13. <https://doi.org/10.14341/ket12702>.
Fadееv V.V., Morgunova T.B., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2021;17(1):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12702>.
2. Цанав И.А., Булгакова С.В., Меликова А.В., Захарова Н.О. Гипотиреоз у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2021;27(3-4):75–81. Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id261052/id261073>.
Tsanava I.A., Bulgakova S.V., Melikova A.V., Zakharova N.O. Hypothyroidism in the elderly. *Clinical Gerontology*. 2021;27(3-4):75–81. (In Russ.) Available at: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id261052/id261073>.
3. Veltre F., Rocha F.O., Willems D., Praet J.P., Grabczan L., Kleyne P. et al. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in the older population and implications of age-specific reference ranges. *Clin Chim Acta*. 2017;465:34–39. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.008>.
4. Лебедева Е.А., Булгакова С.В., Швецова Н.И. Амидодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Трудности клинической диагностики у лиц пожилого возраста. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2017;17(1-2): 72–77. Режим доступа: <https://aspvestnik.ru/2410-3764/article/view/24161>.
Lebedeva E.A., Bulgakova S.V., Shvetsova N.I. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. Challenges in clinical diagnostics in elderly patients. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2017;17(1-2):72–77. (In Russ.) Available at: <https://aspvestnik.ru/2410-3764/article/view/24161>.
5. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петунина Н.А. *Заболевания щитовидной железы*. М.: Медфорум; 2012. 127 с.
Mkrtyumyan A.M., Podachina S.V., Petunina N.A. *Diseases of the thyroid gland*. Moscow: Medforum; 2012. 127 p. (In Russ.)
6. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Лечение болезни Грейвса у пациентов с эндокринной офтальмопатией. *Лечебное дело*. 2015;(3):66–71. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_3_2015_66.pdf.
Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S. Treatment of graves' disease in patients with graves' ophthalmopathy. *Lechebnoe Delo*. 2015;(3):66–71.

- (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_3_2015_66.pdf.
7. Анварова Ш.С., Ниязова Н.Ф., Иноятова Н.А. Синдром тиреотоксикоза в пожилом возрасте в условиях йодного дефицита. *Вестник Авиценны*. 2013;3(56):55–59. Режим доступа: <https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/pdf/2013/2013-3/11.pdf>. Anvarova Sh.S., Niyazova N.F., Inoyatova N.A. Thyrotoxicosis syndrome in elderly age inpatients with iodine deficiency. *Avicenna Bulletin*. 2013;3(56):55–59. Available at: <https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/pdf/2013/2013-3/11.pdf>.
 8. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Влияние субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015;11(2):33–37. <https://doi.org/10.14341/ket2015233-37>. Demidova T.Yu., Drozdova I.N. Influence of subclinical hyperthyroidism on the cardiovascular system. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2015;11(2):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2015233-37>.
 9. Фархутдинова Л.М., Бруй А.Л. Гериатрические аспекты диффузного токсического зоба. *Врач*. 2016;(6):56–58. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-06-17>. Farkhutdinova L.M., Bruy A.L. Diffuse toxic goiter: geriatric aspects. *Vrach*. 2016;(6):56–58. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-06-17>.
 10. Моисеева Я.И., Волтов А.А. Патофизиологические аспекты влияния гормонов щитовидной железы на деятельность сердечно-сосудистой системы. В: Колсанов А.В., Котельников Г.П., Федорина Т.А. (ред.). *Современная патология: опыт, проблемы, перспективы: сборник материалов I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Самара, 17 декабря 2020 г.* Самара: НИЦ LJournal; 2020. С. 423–427. Режим доступа: <https://elibrary.ru/bqobvj>. Moiseeva Ya.I., Voltov A.A. Pathophysiological aspects of the effect of thyroid hormones on the activity of the cardiovascular system. In: Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Fedorina T.A. (eds.). *Modern pathology: experience, problems, prospects: collection of materials of the 1st All-Russian scientific and practical conference with international participation. Samara, December 17, 2020*. Samara: NITS LJournal; 2020, pp. 423–427. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/bqobvj>.
 11. Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Солнцев В.Н. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013;9(1):29–37. <https://doi.org/10.14341/ket20139129-37>. Babenko A.Yu., Grineva E.N., Solntsev V.N. Determinants of development and preservation of atrial fibrillation at thyrotoxicosis. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2013;9(1):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket20139129-37>.
 12. Фархутдинова Л.М., Бруй А.Л. Возрастные особенности диффузного токсического зоба. Случай из практики. *Архив внутренней медицины*. 2015;(3):40–44. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-3-40-44>. Farkhutdinova L.M., Bruy A.L. Age features of diffuse toxic goiter. Case from practice. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;(3):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-3-40-44>.
 13. 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>.
 14. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1675–1678. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.15.1675>.
 15. Mercé J., Ferrás S., Oltra C., Sanz E., Vendrell J., Simón I. et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med*. 2005;118(2):126–131. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.08.018>.
 16. Магомедова Р.Н. Тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая заболеваемость. *Научный медицинский вестник Югры*. 2019;2(20):71–73. Режим доступа: https://hmgma.ru/upload/vestneyk_KHMGMA_2_20_2019.pdf. Magomedova R.N. Thyrotoxicosis and cardiovascular pathology. *Scientific Medical Bulletin of Ugra*. 2019;2(20):71–73. (In Russ.) Available at: https://hmgma.ru/upload/vestneyk_KHMGMA_2_20_2019.pdf.
 17. Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Савчук Е.А., Гагарина А.А., Гордиенко А.И., Химич Н.В., Ушаков А.В. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(5):538–547. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547>. Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Savchuk E.A., Gagarina A.A., Gordienko A.I., Khimich N.V., Ushakov A.V. Cardiac Remodeling Hypertensive Patients with Different Forms of Thyroid Dysfunction. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2018;24(5):538–547. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547>.
 18. Garin M.C., Arnold A.M., Lee J.S., Robbins J., Cappola A.R. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2657–2664. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1051>.
 19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Фадеев В.В., Беловалова И.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(1):61–74. <https://doi.org/10.14341/probl201561161-74>. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Sviridenko N.Yu., Troshina E.A., Fadeev V.V., Belovalova I.M. et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(1):61–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201561161-74>.
 20. Кузьменко А.Т., Батуревич Л.В. Лабораторный контроль тиреоидного статуса пациентов на фоне приема амиодарона. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2021;10(1):69–74. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.1.008>. Kuzmenko A.T., Baturevich L.V. Laboratory monitoring of the thyroid status of patients while taking amiodarone. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2021;10(1):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.1.008>.
 21. Surks M.I., Hollowell J.G. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4575–4582. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1499>.
 22. Петунина Н.А. Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов. *Проблемы эндокринологии*. 2008;54(3):36–42. Режим доступа: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/11017>. Petunina N.A. The diagnosis and treatment of thyroid diseases in the elderly. *Problems of Endocrinology*. 2008;54(3):36–42. (In Russ.) Available at: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/11017>.
 23. Пашенко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Кудинов В.И., Ланкина М.С., Матвейчук Л.С. Роль тиреостатической терапии в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сочетания ишемической болезни сердца и тиреотоксикоза. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(2):132–141. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-024>. Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Terentyev V.P., Kudinov V.I., Lankina M.S., Matveychuk L.S. The role of thyrostatic agents in the treatment of chronic heart failure patients with comorbid coronary artery disease and thyrotoxicosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):132–141. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-024>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова

Концепция и дизайн исследования – С.В. Булгакова

Написание текста – О.В. Косарева, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев

Анализ материала – О.В. Косарева, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев

Редактирование – С.В. Булгакова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova

Study concept and design – Svetlana V. Bulgakova

Text development – Olga V. Kosareva, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Ekaterina V. Treneva, Dmitriy P. Kurmayev

Material analysis – Olga V. Kosareva, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Ekaterina V. Treneva, Dmitriy P. Kurmayev

Editing – Svetlana V. Bulgakova

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

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; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com
Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru;
Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru
Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; l.a.sharonova@samsmu.ru
Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru
Курмаев Дмитрий Петрович, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com
Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru;
Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru
Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; l.a.sharonova@samsmu.ru
Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru
Dmitriy P. Kurmayev, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Скелетно-мышечные проявления постковидного синдрома: обзор литературы

К.М. Минигалина, Х.Х. Ганцева, Л.Д. Садретдинова, В.Б. Голубятников, К.Э. Ахиярова, А.В. Тюрин[✉], anton.bgmu@gmail.com
Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Вспышка новой коронавирусной инфекции в городе Ухань в 2019 г. привела к пандемии, которая не только повлекла за собой глобальные социальные изменения, но и стала вызовом для всего медицинского сообщества. В процессе накопления материала по данному заболеванию была выявлена мультисистемность поражения внутренних органов с развитием новых ассоциированных состояний, в частности связанных с иммунопатологией и ревматологическими заболеваниями. В данном обзоре приведены литературные данные о симптомах поражения опорно-двигательного аппарата в различные периоды новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В статье дано определение понятиям «постковидный синдром» и Long COVID, описаны клинические наблюдения и наиболее типичные симптомы у взрослых и детей. Описаны клинические случаи возникновения суставного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию и не имевших ревматологических заболеваний в анамнезе. Также рассмотрен возможный молекулярный патогенез активации аутоиммунитета (клеточный и гуморальный иммунный ответ, а также прямое цитотоксическое действие вируса) как в остром периоде коронавирусной инфекции, так и в период реконвалесценции. Проведен анализ литературных данных об особенностях течения COVID-19 у пациентов с заболеваниями ревматологического профиля, в частности риск заражения, тяжелого течения и неблагоприятного исхода. В целом по результатам анализа литературных данных поражение опорно-двигательного аппарата чаще встречается в период от 3 до 10 нед. после завершения острой стадии инфекции, чаще всего проявляясь болями в мышцах и суставах, в то же время частота развития истинных реактивных артритов, ассоциированных с COVID-19, невысока. Патогенез поражения опорно-двигательного аппарата требует дальнейшего исследования, а пациенты – наблюдения в течение более длительного времени.

Ключевые слова: COVID-19, суставной синдром, артрит, опорно-двигательный аппарат, Long COVID

Благодарности. Работа выполнялась в рамках программы деятельности Евразийского научно-образовательного центра мирового уровня за счет средств субсидии в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых – аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса – НОЦ-ГМУ-2023).

Для цитирования: Минигалина К.М., Ганцева Х.Х., Садретдинова Л.Д., Голубятников В.Б., Ахиярова К.Э., Тюрин А.В. Скелетно-мышечные проявления постковидного синдрома: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2023;17(13):318–325. <https://doi.org/10.21518/ms2023-261>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skeletal and muscular manifestations of post-COVID syndrome: literature review

Kamila M. Minigalina, Khalida Kh. Gantseva, Lidiya D. Sadretdinova, Vladislav B. Golubyatnikov, Karina E. Akhiarova, Anton V. Tyurin[✉], anton.bgmu@gmail.com
Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia

Abstract

The 2019 outbreak of a novel coronavirus infection in Wuhan City has resulted in a pandemic that has not only brought about global social change, but has also been a challenge for the entire medical community. The accumulation of material on this disease has revealed the multisystemic nature of internal organ damage with the development of new associated conditions, particularly those related to immunopathology and rheumatologic diseases. This review describes the literature on musculoskeletal symptoms during different periods of new-onset coronavirus infection (COVID-19). The paper defines the terms post-COVID syndrome and Long COVID, and describes clinical observations and the most common symptoms in adults and children. Clinical cases of joint syndrome are described in patients who have had a new coronavirus infection and no history of rheumatologic disease. Possible molecular pathogenesis of autoimmunity activation (cellular and humoral immune response as well as direct cytotoxic effect of the virus) both in acute period of coronavirus infection as well as during recuperation is also considered. Literature analysis of peculiarities of course of COVID-19 in patients with rheumatological diseases was carried out, in particular the risk of infection, its severe course and unfavourable outcome. In general, according to the analysis of the literature, musculoskeletal lesions occur more frequently between 3 and 10 weeks after the end of the acute stage of infection, most often manifested by muscle and joint pain, while the incidence of true reactive arthritis associated with COVID-19 is low. The pathogenesis of musculoskeletal damage requires further investigation and patients should be followed up for a longer period of time.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, arthritis, musculoskeletal system, Long COVID

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the program of activities of the world-class Eurasian Scientific and Educational Center at the expense of subsidies in the field of science from the budget of the Republic of Bashkortostan for State Support of Young Scientists – Postgraduate Students and Cand. Sci. (competition code – НОЦ-ГМУ-2023).

For citation: Minigalina K.M., Gantseva Kh.Kh., Sadretdinova L.D., Golubyatnikov V.B., Akhilarova K.E., Tyurin A.V. Skeletal and muscular manifestations of post-COVID syndrome: literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):318–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-261>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), возбудителем которого стал вирус SARS-CoV-2 [1, 2]. Данное инфекционное заболевание имеет инкубационный период длительностью 1–14 дней, основными клиническими проявлениями считают лихорадку, кашель, усталость, затрудненное дыхание, потерю вкуса и обоняния. Некоторые пациенты переносят COVID-19 бессимптомно или с минимальной симптоматикой, в то время как у других могут развиваться осложнения, в первую очередь со стороны органов дыхания: пневмония и острый респираторный дистресс-синдром [3]. Масштабы этой инфекции приняли характер пандемии еще в марте 2020 г., и число случаев заражения COVID-19 во всем мире, а также летальных исходов достигло максимума к началу 2022 г. [4, 5]. На сегодняшний день достигнуты значительные успехи в разработке подходов к лечению острого периода COVID-19, а также его профилактике, в первую очередь вакцинопрофилактике, что, вероятно, является причиной постепенного снижения заболеваемости [6]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает, что время от начала заболевания до клинического выздоровления в легких случаях составляет приблизительно 2 нед., а выздоровление у пациентов с тяжелым или критическим заболеванием занимает от 3 до 6 нед. Однако клинические наблюдения показывают, что у некоторых пациентов симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель или даже месяцев, что уже получило название «постковидный синдром», или Long COVID.

Целью обзора является анализ данных литературы по вовлечению опорно-двигательного аппарата в постковидный синдром и особенностям течения синдрома у лиц с патологией ревматологического профиля.

АКТИВАЦИЯ АУТОИММУНИТЕТА ПРИ COVID-19

По мере исследования патогенеза заболевания пришло понимание, что COVID-19 – это мультисистемная инфекция, затрагивающая не только легкие, но и другие системы органов, в том числе за счет взаимодействия с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 [7], который экспрессируется на клеточной поверхности и является основной мишенью для связывания вирусом SARS-CoV-2 и инфицирования [8]. На первых этапах заболевания вирусная инфекция запускает актив-

ный иммунный ответ, который имеет фундаментальное значение для элиминации вируса, с каскадом событий, включающих как врожденный, так и адаптивный иммунитет, которые потенциально могут стать опасными, когда они перестают адекватно регулироваться [9]. Возникает моноцитарно-макрофагальный, CD4- и CD8-клеточный и контролируемый воспалительный ответ, что приводит к неосложненному выздоровлению у большинства пациентов [8]. У пациентов обнаруживается иммунная дисрегуляция врожденного и приобретенного иммунитета (Th1-, Th2- и Th17-типы иммунного ответа), приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления, патогенных аутоантител.

Тяжесть иммунопатологического процесса при COVID-19 определяется как уникальными свойствами самого вируса SARS-CoV-2, так и синергическим (и амплифицирующим) влиянием возрастных (inflammaging), половых и генетических факторов, коморбидной патологии и присоединением вторичной бактериальной инфекции [10, 11]. Усиление транскрипции генов, кодирующих синтез медиаторов воспаления, наряду с увеличением концентрации провоспалительных биомаркеров в крови, рассматривается как иммунологический автограф патологической активации клеточных компонентов иммунной системы (моноциты/макрофаги, нейтрофилы и другие миелоидные клетки, Т- и В-клетки), эндотелиальных и эпителиальных клеток и в определенной степени коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [12, 13]. Несколько исследований выявили иммунологические и клинические сходства между заболеванием COVID-19 и гипервоспалительными заболеваниями, такими как синдром Гийена – Барре и антифосфолипидный синдром, что приводит к гипотезе о возможном развитии аутоиммунного ответа у генетически предрасположенных субъектов [10].

LONG COVID И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

COVID-19 в остром периоде сопровождается полиорганным поражением, системным иммунным воспалением, коагулопатией, нейроэндокринными и метаболическими нарушениями [14], однако долгосрочные последствия COVID-19 остаются в значительной степени неясными. Различные клинические проявления у реконвалесцентов коронавирусной инфекции получили наименование «постковидный синдром» и кодируются по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)

как U09.9 – состояние после COVID-19. Также достаточно широко используется англоязычный термин Long COVID (длительный COVID). Как клиническое проявление впервые он был описан весной 2020 г., когда у пациентов с COVID-19 все еще сохранялись симптомы через несколько недель после острой инфекции и вскоре после того, как развились первые случаи; в частности, соответствующая информация была получена в результате первого подробного обследования пациентов с постковидным синдромом [15]. Есть данные, что возникновение постковидного синдрома не связано с тяжестью острого периода заболевания и может проявиться даже после относительно легкой острой болезни [16].

Наиболее частыми симптомами длительного COVID у взрослых являются нарушения:

- нейрокогнитивные (головокружение, потеря внимания, спутанность сознания);
- вегетативные (боль в груди, тахикардия, сердцебиение);
- желудочно-кишечные (диарея, боль в животе, рвота);
- респираторные (кашель, одышка, боль в горле);
- скелетно-мышечные (миалгии, артралгии);
- поведенческие (посттравматическое стрессовое расстройство, тревога, депрессия, бессонница);
- другие проявления (агевзия, anosmia, паросмия, кожные высыпания) [17–22].

Фактически, большинство опубликованных на сегодняшний день исследований постковидных симптомов показали, что у 50–70% госпитализированных пациентов проявляется несколько симптомов в срок до 3 мес. после выписки из больницы [23]. У детей также могут проявляться симптомы постковидного синдрома, в том числе после бессимптомного острого периода болезни. Основными проявлениями являются одышка, усталость, миалгия, когнитивные нарушения, головная боль, сердцебиение и боль в груди, которые длятся до 6 мес. и более [21, 24, 25].

Частота встречаемости и клинические проявления Long COVID и постковидного синдрома переменчивы: по предварительным оценкам, клиника длительного COVID отмечается примерно у 10% пациентов [26, 27]. По результатам исследований I. Galal et al. [28], наблюдавших когорту из 430 перенесших COVID-19 человек, после реконвалесценции при средней длительности наблюдения $176 \pm 35,1$ дня симптомы заболевания сохранялись у 26,5% пациентов, миалгии – у 60%, артралгии – у 56%. Похожий результат был получен итальянскими исследователями A. Carfi et al., описавшими состояние 143 пациентов, перенесших COVID-19. Клиническая картина анализировалась в среднем через 2 мес. после завершения острого периода COVID-19. Лишь 12,6% обследованных не предъявляли каких-либо жалоб, связанных с перенесенной болезнью. Артралгии отмечались у 27,3%, миалгии – у 12%, утомляемость – у 53,1% пациентов [19]. Британские ученые S. Halpin et al. оценили состояние 100 пациентов, перенесших тяжелый COVID-19 и нуждавшихся в госпитализации. Через 1–2 мес. после выписки скелетно-мышечные боли отмечались у 30% пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, и у 15% с более легким течением заболевания. Утомляемость как кардинальный

симптом постковидного синдрома отмечалась у 72 и 65% обследованных лиц соответственно [15]. Один из метаанализов, который включает 18 251 публикацию и 47 910 пациентов, выявил, что у 80% пациентов, которые были инфицированы SARS-CoV-2, развился один симптом или несколько долгосрочных. Были выявлены психоневрологические, ревматические, респираторные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и эндокринные проявления, а наиболее частыми симптомами были утомляемость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%) [29].

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Первое упоминание о жалобах со стороны опорно-двигательного аппарата появилось в январе 2021 г., когда H. Houshmand et al. сообщили о 10-летнем мальчике с редкими клиническими проявлениями COVID-19, при котором первыми симптомами были крапивница и лихорадка, а затем развитие постинфекционного артрита [30]. В другом наблюдении ученые из Ирана R. Sinaei et al. описали клиническую картину у 8-летнего мальчика и 6-летней девочки, которые после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей спустя неделю после выздоровления жаловались на хромоту. Они были направлены в амбулаторную клинику детской ревматологии. У детей наблюдался суставной выпот, положительный результат теста на коронавирусную инфекцию, и поэтому у них был диагностирован посткоронавирусный реактивный артрит [31]. Тем не менее вовлечение опорно-двигательного аппарата при постковидном синдроме у детей встречается реже.

У взрослых проявления постковидного синдрома, связанные с опорно-двигательным аппаратом, описаны в серии публикаций. Ученые из США L.G. Jacobs et al. опросили 183 пациента, перенесшие COVID-19. Опрос проводился через 35 суток после выписки из стационара. Согласно полученным данным, миалгии и повышенная утомляемость беспокоили 55% реконвалесцентов [32]. F.H.C. Soares et al. сравнили наличие скелетно-мышечной боли у 46 пациентов, находившихся в стационаре для лечения COVID-19, и 73 пациентов, госпитализированных в тот же период по другим причинам. После выписки из стационара частота хронической боли (продолжавшейся более 3 мес.) у пациентов после COVID-19 статистически значимо превышала таковую в контрольной группе (19,6 и 1,4% соответственно, $p = 0,002$). Жалобы на выраженную утомляемость предъявляли 66,8 и 2,5% обследованных лиц соответственно ($p = 0,001$) [33].

В масштабном исследовании C. Huang et al. оценили состояние 1733 госпитальных пациентов, перенесших COVID-19, при достаточно длительном сроке наблюдения – в среднем через 186 дней. Пациенты были разделены на 3 группы: 439 пациентов перенесли болезнь без кислородной поддержки, 1172 пациента получали кислород, 122 потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. Через 6 мес. после выписки утомляемость и мышечная слабость в исследованных группах

отмечались у 66, 59 и 81%, боль в суставах – у 12, 8 и 15%, миалгии – у 3, 2 и 3% пациентов соответственно [34]. В исследовании T.K. Suvvari et al. отмечено, что наиболее частым амбулаторным симптомом были боли в спине, которые присутствовали более чем у 60% пациентов с постковидным синдромом. Кроме того, наличие более низкого уровня лимфоцитов, повышение уровня D-димера, наличие поражения легких на компьютерной томографии грудной клетки и боли в спине во время острой инфекции COVID-19, более высокая продолжительность пребывания в больнице и наличие хронических заболеваний были связаны с симптомами вовлечения опорно-двигательного аппарата после COVID-19 [3]. В одноцентровом когортном исследовании 300 пациентов было проведено два телефонных интервью (через 2 и 4 нед. после госпитализации), и симптомы были определены с помощью стандартной формы опроса. Симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата включали усталость (87,3% пациентов), миалгию (63,3%), артралгию (59,3%), боль в спине (54,0%), пояснице (44,7%) и шее (26,7%) [35]. M. Beydon et al. оценили стойкие симптомы после перенесенного COVID-19 у 143 пациентов через 36 дней после выписки. Они обнаружили, что 87,4% сообщили о сохранении как минимум 1 симптома, в частности усталости (53,1%), одышки (43,4%) и боли в суставах (27,3%) [36].

С началом COVID-19 диагностировано три случая волчанки, возникшие после перенесенной коронавирусной инфекции. Другими ревматологическими состояниями, связанными с COVID-19, считаются воспалительный миозит и миалгия [37]. В когортном исследовании M.M. Maestre-Muñiz et al., включавшем 543 пациента, через 1 год после перенесенного COVID-19 воспалительные артропатии, появившиеся *de novo* у пациентов без предшествующего анамнеза, были выявлены в 2,4% случаев [38]. Несмотря на то что инфекция SARS-CoV-2 обладает высокой иммуногенностью, она относительно редко сопровождается развитием истинного реактивного артрита [39]. По всей видимости, первыми эту патологию описали в ноябре 2020 г. S. Parisi et al. [40]. Они наблюдали пациентку 58 лет, у которой артрит голеностопного сустава развился через 25 дней после появления признаков COVID-19. Подтверждением этиологической роли SARS-CoV-2 стало отсутствие признаков других ревматических заболеваний, таких как повышение уровня ревматоидного фактора, антицитруллиновых антител, антинуклеарного фактора, наличие антигена HLA-B27. Позднее M. Gasparotto et al. представили собственное наблюдение постковидного артрита и еще 6 случаев развития данной патологии, описанных в публикациях других авторов [41]. До сих пор сообщалось о нескольких случаях реактивного артрита после перенесенной инфекции COVID-19. Они имеют сходные клинические признаки, такие как начало реактивного артрита, возникающее через 1 нед. после исчезновения симптомов COVID-19, преобладание пациентов мужского пола в возрасте от 40 до 70 лет, поражение нижних конечностей и повышенный уровень С-реактивного белка [42].

На момент подготовки настоящей статьи в системе PubMed нами найдены сообщения о 14 случаях артрита,

возникшего после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, в том числе артрита локтевого сустава с кожным псориазом, развившегося через 10 дней после разрешения инфекции SARS-CoV-2, артрита коленного сустава при баланите, а также двустороннего артрита голеностопного сустава с легким энтезитом на 21-й день после излечения от COVID-19 [43–47]. D. Colatutto et al. в своей работе описывают долгосрочное наблюдение за двумя случаями сакроилеита, развившегося у двух женщин в возрасте 58 и 53 лет после перенесенного COVID-19 [48]. Ученые из Индии R. Ghosh et al. представили работу, в которой у 50-летнего пациента выявили синдром артрита при подостром тиреоидите после перенесенной инфекции COVID-19 [49]. Представляет интерес работа ученых A. Alshablan et al., описавших клинический случай появления жалоб после перенесенной коронавирусной инфекции у 27-летнего молодого человека. Спустя 8 нед. после выписки пациент был повторно госпитализирован с лихорадкой, болью в горле, множественными болями в суставах и сыпью на теле в течение 2 нед. с подозрением на постковидный синдром, но после тщательного обследования был установлен диагноз «болезнь Стилла», а терапия глюкокортикоидами имела положительный эффект [50]. Первый случай спондилоартропатии, ассоциированной с инфекцией SARS-CoV-2, был зарегистрирован у генетически предрасположенной женщины (семейный анамнез псориаза, HLA-B27 отрицательный) [51]. В другом клиническом случае сообщалось о 53-летнем мужчине, у которого развилась воспалительная боль в спине с сакроилеитом (по данным магнитно-резонансной томографии) после бессимптомной инфекции COVID-19 [20]. Испанское исследование показало, что в когорте с подтвержденным COVID-19 из 306 пациентов 81 (26,4%) предъявлял жалобы на боли в мышцах и суставах при поступлении, но только у 4 из них (1,3%) развился острый артрит во время госпитализации и у всех была диагностирована кристаллическая артропатия [52].

Систематический обзор S. Lopez-Leon et al. продемонстрировал, что примерно каждый пятый пациент с длительным течением COVID-19 страдает от артралгии [53]. В голландском исследовании 5 пациентов с воспалительным артритом через 6,6 нед. после заражения COVID-19 у 3 пациентов были положительные антицитруллиновые антитела. Однако серологический статус до презентации был недоступен. Основываясь на клиническом фенотипе и характеристике аутоантител, V.F.A.M. Derksen et al. предположили, что новое начало ревматоидного артрита после COVID-19 может быть скорее совпадением, чем причинно-следственной связью [54]. Интересно, что в другом сообщении описывается случай развития серопозитивного ревматоидного артрита с повышенным С-реактивного белка и скоростью оседания эритроцитов через 2 нед. после выписки из больницы после перенесенной инфекции COVID-19 у женщины среднего возраста, ранее отрицательной по ревматоидному фактору и антицитруллиновым антителам, у которой был также подтвержден синовит в обоих лучезапястных суставах на ультразвуковом сканировании [22].

ВЕРОЯТНЫЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Патогенез постковидного синдрома остается в значительной степени неизвестным. Данные литературы свидетельствуют о том, что длительное воспаление играет ключевую роль в патогенезе большинства постковидных проявлений. Было выдвинуто предположение о трех основных механизмах, способствующих развитию вирусного артрита.

1. Прямая вирусная патология: могут быть доказательством присутствия вируса в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости с признаками вирусной патологии или без них. Вирусы, которые были обнаружены в суставе, включают краснуху, парвовирус, энтеровирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), хотя они не всегда присутствуют при артритах, связанных с этими вирусами специфически.
2. Воспаление, опосредованное иммунными комплексами: есть более ранние наблюдения, свидетельствующие о том, что вирусные инфекции могут вызывать артрит, опосредованный иммунными комплексами (хронический гепатит).
3. Активация иммунитета: возможно, продолжающееся воспалительное заболевание, вызванное стойкой вирусной инфекцией (например, гепатит С, ВИЧ), может предрасполагать к аутоиммунно опосредованному артриту [55].

Можно предположить, что аутоантитела, которые выявляются при остром течении COVID-19, могут длительно циркулировать и играть роль в развитии постковидных проявлений, атакуя опорно-двигательный аппарат (мышцы и суставы) на инфекционной и постинфекционной стадии, вызывая воспалительный артрит, но о ревматических проявлениях этой инфекции известно немного [56].

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ COVID-19

На сегодняшний день существуют противоречивые данные о течении COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями. По отчету A.S. Faye et al. пациенты с аутоиммунными заболеваниями или на иммуносупрессивной терапии не имеют повышенного риска попадания в отделение интенсивной терапии, интубации или смерти [57]. По данным когорты французской группы RMD COVID-19, известно, что использование глюкокортикоидов является фактором риска тяжелого течения заболевания независимо от дозы, тогда как метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли α и ингибиторы интерлейкина-6 были безопасными для использования [58]. В свою очередь, другое исследование показало, что заболевание соединительной ткани является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19, но не влияет на стратегию его лечения, хотя авторы представляют риски тяжелого течения инфекции среди ревматической когорты и населения в целом на уровне 31,6 и 28,1% соответственно [59]. Что касается риска смерти от COVID-19, то бесспорными рисками были активность основного аутоиммунного заболевания и применение ритуксимаба и сульфасалазина [60].

Ученые из Гонконга изучили заболеваемость и исходы у всех пациентов с ревматологическими заболеваниями, перенесших COVID-19. До 27 мая 2020 г. в Гонконге с населением 7,5 млн человек было диагностировано 1067 случаев заболевания COVID-19. Из 39 835 пациентов с сопутствующими ревматологическими заболеваниями выявили 5 подтвержденных случаев COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Расчетная заболеваемость COVID-19 составила 0,0126% у пациентов с ревматологическими заболеваниями по сравнению с 0,0142% в общей популяции. У всех 5 пациентов были воспалительные артропатии. Один пациент принимал гидроксихлорохин и сульфасалазин, а один – метотрексат. Ни один из 3534 пациентов, получавших таргетную терапию, не был инфицирован. У 4 пациентов была лейкопения/лимфопения, а ПЦР-исследование кала на вирус SARS-CoV-2 было положительным у 3 пациентов. Все пациенты выздоровели без осложнений и обострений основного заболевания [61].

Т.В. Бекетова и др. в 2022 г. описали аваскулярный некроз головки бедренной кости у 3 пациенток с ревматологическими диагнозами (саркоидоз, остеопороз, остеоартроз соответственно) в рамках постковидного синдрома [62]. Учитывая быстрое распространение вируса SARS-CoV-2, велись дискуссии о повышенном риске развития COVID-19 среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями, получающих иммуносупрессивную терапию. В первую волну пандемии были получены данные о том, что заболеваемость COVID-19 среди пациентов с ревматологическими заболеваниями не отличалась от общей популяции [63]. Эти результаты, как правило, объясняются более строгими мерами изоляции, проводимыми пациентам с хроническими системными заболеваниями, по сравнению с населением в целом [64]. Однако из-за большого количества данных Q. Wang et al. показали, что риск заражения COVID-19 у пациентов с заболеваниями ревматологического профиля был значительно выше, чем в общей популяции (относительный риск (ОР) 1,53, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,88, $p = 0,0001$). Что касается госпитализации и тяжелых клинических исходов, связанных с COVID-19, было выявлено, что пациенты с заболеваниями ревматологического профиля показали результаты, сопоставимые с популяционными данными: ОР 1,36, 95% ДИ 0,81–2,29, $p = 0,247$; ОР госпитализации в отделение интенсивной терапии 1,94, 95% ДИ 0,88–4,27, $p = 0,098$; ОР смерти 1,29, 95% ДИ 0,84–1,97, $p = 0,248$) [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, симптомы поражения опорно-двигательного аппарата после перенесенной коронавирусной инфекции встречаются достаточно часто в рамках постковидного синдрома, в ряде случаев переходя в аутоиммунный или аутовоспалительный процесс. Частота, отдаленные последствия и патогенез данных состояний требуют дальнейшего исследования.



Поступила / Received 15.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 03.12.2022
Принята в печать / Accepted 20.04.2023

Список литературы / References

- Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., Keam S., Te H. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667–673. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.
- Ren L.L., Wang Y.M., Wu Z.Q., Xiang Z.C., Guo L., Xu T. et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015–1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>.
- Suvvari T.K., Kutikuppala L.V.S., Tsagkaris C., Corriero A.C., Kandi V. Post-COVID-19 complications: Multisystemic approach. *J Med Virol*. 2021;93(12):6451–6455. <https://doi.org/10.1002/jmv.27222>.
- Lytras T., Tsiodras S. Lockdowns and the COVID-19 pandemic: What is the endgame? *Scand J Public Health*. 2021;49(1):37–40. <https://doi.org/10.1177/1403494820961293>.
- Kiss P., Carcel C., Hockham C., Peters S.A.E. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(1):18–27. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa084>.
- Li D.D., Li Q.H. SARS-CoV-2: vaccines in the pandemic era. *Mil Med Res*. 2021;8(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00296-y>.
- 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).
- Gautret P., Million M., Jarrot P.A., Camoin-Jau L., Colson P., Fenollar F. et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1159–1184. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1847640>.
- Trougakos I.P., Stamatelopoulos K., Terpos E., Tsiatsionis O.E., Aivalioti E., Paraskevis D. et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*. 2021;28(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.
- Novelli L., Motta F., De Santis M., Ansari A.A., Gershwin M.E., Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmun*. 2021;117:102592. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102592>.
- Gaspersic J., Dolzan V. Viral and Host Genetic and Epigenetic Biomarkers Related to SARS-CoV-2 Cell Entry, Infection Rate, and Disease Severity. *Biology (Basel)*. 2022;11(2):178. <https://doi.org/10.3390/biology11020178>.
- 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).
- Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M. et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>.
- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Halpin S.J., Mclvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
- Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A., Beauflis E., Bourbao-Tournois C., Laribi S. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):258–263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
- 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>.
- 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>.
- Nehme M., Braillard O., Alcobia G., Aebischer Perone S., Courvoisier D., Chappuis F., Guesson I. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):723–725. <https://doi.org/10.7326/M20-5926>.
- Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):914–921. <https://doi.org/10.1111/apa.15673>.
- Mandal S., Barnett J., Brill S.E., Brown J.S., Denny E.K., Hare S.S. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–398. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.В., Лобова Н.В. и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2):256–262. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-04-08>.
- Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasilyeva L.V., Batrakova E.P., Lobova N.V. et al. Post-COVID syndrome and tachycardia: theoretical base and treatment experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):256–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-04-08>.
- Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):2208–2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>.
- Buonsenso D., Pujol F.E., Munblit D., Pata D., McFarland S., Simpson F.K. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol*. 2022;17(8):577–588. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0285>.
- Davidov B., Seang S., Tubiana R., de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1448–1449. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.028>.
- Kemp H.I., Corner E., Colvin L.A. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):436–440. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.021>.
- Galal I., Hussein A.A.R.M., Amin M.T., Saad M.M., Zayan H.E.E., Abdelsayed M.Z. et al. Determinants of persistent post-COVID-19 symptoms: value of a novel COVID-19 symptom score. *Egypt J Bronchol*. 2021;15(1):10. <https://doi.org/10.1186/s43168-020-00049-4>.
- Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., de Souza Rangel F., Santos N.O., Dos Santos Freitas A. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>.
- Houshmand H., Abounoori M., Ghaemi R., Bayat S., Houshmand G. Ten-year-old boy with atypical COVID-19 symptom presentation: A case report. *Clin Case Rep*. 2020;9(1):304–308. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3521>.
- Sinaei R., Pezeshki S., Parvaresh S., Sinaei R., Shiari R., Hassas Yeganeh M. et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):89. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00555-9>.
- Jacobs L.G., Gourni Paleoudis E., Lesky-Di Bari D., Nyirenda T., Friedman T., Gupta A. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE*. 2020;15(12):e0243882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243882>.
- Soares F.H.C., Kubota G.T., Fernandes A.M., Hojo B., Couras C., Costa B.V. et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. *Eur J Pain*. 2021;25(6):1342–1354. <https://doi.org/10.1002/ejp.1755>.
- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
- Karaarslan F., Demircioğlu Güneri F., Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int*. 2021;41(7):1263–1271. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04882-8>.
- Beydon M., Chevalier K., Al Tabaa O., Hamroun S., Delette A.S., Thomas M. et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):e42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217573>.
- Abdullahi A., Candan S.A., Abba M.A., Bello A.H., Alshehri M.A., Afamefuna Victor E. et al. Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:687. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00687>.
- Maestre-Muñoz M.M., Arias Á., Mata-Vázquez E., Martín-Toledano M., López-Larramona G., Ruiz-Chicote A.M. et al. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med*. 2021;10(13):2945. <https://doi.org/10.3390/jcm10132945>.
- Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л., Лила А.М., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю. и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):255–262. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-255-262>.
- Karatayev A.E., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L., Lila A.M., Alekseeva L.I., Pogozheva E.Yu. et al. "Post-COVID syndrome": The focus is on

- musculoskeletal pain. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):255–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-255-262>.
40. Parisi S., Borrelli R., Bianchi S., Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(11):e655–e657. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30348-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30348-9).
 41. Gasparotto M., Framba V., Piovello C., Doria A., Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3357–3362. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05550-1>.
 42. Hønge B.L., Hermansen M.F., Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e241375. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241375>.
 43. Ono K., Kishimoto M., Shimasaki T., Uchida H., Kurai D., Deshpande G.A. et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020;6(2):e001350. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>.
 44. Jali I. Reactive Arthritis After COVID-19 Infection. *Cureus*. 2020;12(11):e11761. <https://doi.org/10.7759/cureus.11761>.
 45. Liew I.Y., Mak T.M., Cui L., Vasoo S., Lim X.R. A Case of Reactive Arthritis Secondary to Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(6):233. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001560>.
 46. Reddy K., Rogers A.J., McAuley D.F. Delving beneath the surface of hyperinflammation in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e578–e579. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30304-0).
 47. De Stefano L., Rossi S., Montecucco C., Bugatti S. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:e86. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218520>.
 48. Colatutto D., Sonaglia A., Zabotti A., Cereser L., Girometti R., Quartuccio L. Post-COVID-19 Arthritis and Sacroiliitis: Natural History with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study in Two Cases and Review of the Literature. *Viruses*. 2021;13(8):1558. <https://doi.org/10.3390/v13081558>.
 49. Ghosh R., Dubey S., Sarkar A., Biswas D., Ray A., Roy D. et al. Antithyroid arthritis syndrome in a case of post-COVID-19 subacute thyroiditis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):683–686. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.015>.
 50. Alshablan A., Jabbad R., Tayeb S., Albeshri T., Yelamanchili S.R., Rabie N. et al. Diagnosis of Adult Onset Still's Disease in a Patient Who has recovered from Coronavirus-19. *Clin Med Insights Case Rep*. 2021;14:1179547621996306. <https://doi.org/10.1177/1179547621996306>.
 51. Novelli L., Motta F., Ceribelli A., Guidelli G.M., Luciano N., Isailovic N. et al. A case of psoriatic arthritis triggered by SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):e21–e23. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa691>.
 52. López-González M.D., Peral-Garrido M.L., Calabuig I., Tovar-Sugrañes E., Jovani V., Bernabeu P. et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(4):e58. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217914>.
 53. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
 54. Derksen V.F.A.M., Kissel T., Lamers-Karnebeek F.B.G., van der Bijl A.E., Venhuizen A.C., Huizinga T.W.J. et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1096–1098. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219859>.
 55. Conway R., König M.F., Graef E.R., Webb K., Yazdany J., Kim A.H.J. Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Transl Res*. 2021;232:49–59. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.010>.
 56. Mukarram M.S., Ishaq Ghauri M., Sethar S., Afsar N., Riaz A., Ishaq K. COVID-19: An Emerging Culprit of Inflammatory Arthritis. *Case Rep Rheumatol*. 2021;6610340. <https://doi.org/10.1155/2021/6610340>.
 57. Faye A.S., Lee K.E., Laszkowska M., Kim J., Blackett J.W., McKenney A.S. et al. Risk of Adverse Outcomes in Hospitalized Patients With Autoimmune Disease and COVID-19: A Matched Cohort Study From New York City. *J Rheumatol*. 2021;48(3):454–462. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200989>.
 58. FAI2R/SFR/SNFM/IOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(4):527–538. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218310>.
 59. Pablos J.L., Galindo M., Carmona L., Lledó A., Retuerto M., Blanco R. et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1544–1549. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218296>.
 60. Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A., Lawson-Tovey S., Liew J.W., Ljung L. et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):930–942. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>.
 61. So H., Mak J.W., So J., Lui G., Lun F., Lee J. et al. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with rheumatologic diseases: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):885–889. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.07.012>.
 62. Бекетова Т.В., Левина Н.О., Ладыгина Д.О., Бабак В.В., Бекетова М.Ф., Краснова Т.Н. Аvascular necrosis as a part of post-COVID syndrome. Case reports. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):420–426. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-420-426>.
 63. Doskaliuk B., Yatsyshyn R., Klishch I., Zimba O. COVID-19 from a rheumatology perspective: bibliometric and altmetric analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(12):2091–2103. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04987-0>.
 64. Hooijberg F., Boekel L., Vogelzang E.H., Leeuw M., Boers M., van Vollenhoven R. et al. Patients with rheumatic diseases adhere to COVID-19 isolation measures more strictly than the general population. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e583–e585. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30286-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30286-1).
 65. Wang Q., Liu J., Shao R., Han X., Su C., Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):851–861. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04803-9>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Тюрин, Х.Х. Ганцева
 Концепция и дизайн исследования – К.М. Минигалина
 Написание текста – Л.Д. Садретдинова
 Сбор и обработка материала – К.М. Минигалина
 Обзор литературы – К.М. Минигалина
 Перевод на английский язык – К.Э. Ахиярова
 Анализ материала – В.Б. Голубятников
 Редактирование – Л.Д. Садретдинова
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Тюрин

Contribution of authors:

Concept of the article – Anton V. Tyurin, Khalida Kh. Gantseva
 Study concept and design – Kamila M. Minigalina
 Text development – Lidiya D. Sadretdinova
 Collection and processing of material – Kamila M. Minigalina
 Literature review – Kamila M. Minigalina
 Translation into English – Karina E. Akhilarova
 Material analysis – Vladislav B. Golubyatnikov
 Editing – Lidiya D. Sadretdinova
 Approval of the final version of the article – Anton V. Tyurin

Информация об авторах:

Минигалина Камила Маликовна, ординатор кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0047-3345>; kamilka.valitova@mail.ru

Ганцева Халида Ханафиевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>; halida.ganceva@mail.ru

Садретдинова Лидия Данисовна, ассистент кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>; shuraleyka1@mail.ru

Голубятников Владислав Борисович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-6003-8666>; ps_o_gkb18@mail.ru

Ахиярова Карина Эриковна, аспирант кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>; liciadesu@gmail.com

Тюрин Антон Викторович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>; anton.bgmu@gmail.com

Information about the authors:

Kamila M. Minigalina, Resident, Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0047-3345>; kamilka.valitova@mail.ru

Khalida Kh. Gantseva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>; halida.ganceva@mail.ru

Lidiya D. Sadretdinova, Assistant of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>; shuraleyka1@mail.ru

Vladislav B. Golubyatnikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6003-8666>; ps_o_gkb18@mail.ru

Karina E. Akhiarova, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>; liciadesu@gmail.com

Anton V. Tyurin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>; anton.bgmu@gmail.com

Эпидемиологический анализ системных микозов при COVID-19

А.В. Мартынова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6823-5971>, clinmicro@yandex.ru

О.С. Павлова², santest@41fbuz.ru

Е.П. Юсупова¹, ve.foxhole@gmail.com

¹ Дальневосточный федеральный университет; 690920, Россия, Владивосток, пос. Аякс, д. 8, корп. 1

² Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

Резюме

Введение. При анализе постоянно поступающей информации становится очевидно, что растущий риск коинфекций при новой коронавирусной инфекции является основной угрозой развития осложнений, приводящих к летальному исходу. Значительную часть информации составляют накопленные специалистами данные о коинфекциях системными микозами, что зачастую и вызывает летальный исход при коронавирусной инфекции.

Цель. Оценить распространенность основных системных микозов у пациентов при COVID-19.

Материалы и методы. В исследовании систематизировали информацию о системных микозах при коронавирусной инфекции, диагностированной по данным медучреждений г. Владивостока, специализирующихся на лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией в период с осени 2020 г. по весну 2021 г. Изучены результаты обследования 200 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, у которых были диагностированы ИВЛ-ассоциированные пневмонии.

Результаты и обсуждение. У 26% (52 пациента) были диагностированы системные микозы, где ведущими патогенами были грибы рода *Aspergillus*: *A. niger*, *A. terreus*, *A. fumigatus*. Второе место (15%, 30 пациентов) занимали представители рода *Candida*, где преобладали *C. albicans*. Всем пациентам с диагностированными микозами, находившимся на лечении, назначалась в т. ч. и антимикотическая терапия (вориконазол, флуконазол, каспофунгин). Тем не менее у всех пациентов был отмечен летальный исход, что определялось совокупностью инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и в конечном итоге развитием системного микоза, в т. ч. и с наличием сопутствующей патологии, определяющей развитие инфекционного процесса. Системные микозы у пациентов с COVID-19 не являются сравнительно новой ситуацией: грибково-бактериальные или вирусно-грибковые ко-инфекции были описаны еще во время вспышек гриппа H1N1 или H7N9. Практически все пациенты лечились высокими дозами кортикостероидов, вызывающих иммуносупрессию, которая и способствовала в свою очередь развитию системного микоза.

Выводы. В случае новой коронавирусной инфекции ранней клинической оценки требует и идентификация ассоциаций вируса SARS-CoV-19 и других вирусов в сочетании с грибами.

Ключевые слова: COVID-19, аспергиллез, кандидиаз, системные микозы, пневмония, антимикотическая терапия

Для цитирования: Мартынова А.В., Павлова О.С., Юсупова Е.П. Эпидемиологический анализ системных микозов при COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(13):326–331. <https://doi.org/10.21518/ms2023-178>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epidemiological analysis of systemic mycoses in COVID-19

Alina V. Martynova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6823-5971>, clinmicro@yandex.ru

Olga S. Pavlova², santest@41fbuz.ru

Elizaveta P. Yusupova¹, ve.foxhole@gmail.com

¹ Far Eastern Federal University; 8, Bldg. 1, Ayaks Settlement, Vladivostok, 690001, Russia

² Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Introduction. When analyzing constantly incoming information, it becomes clear that the growing risk of co-infections with a new coronavirus infection is the main threat of complications leading to death.

Aim. A significant part of the information is the data accumulated by specialists on co-infections with systemic mycoses, which often causes a fatal outcome in coronavirus infection.

Material and methods. In study systematized information about systemic mycoses in case of coronavirus infection, diagnosed according to the data of medical institutions in Vladivostok, specializing in the treatment of patients with a new coronavirus infection in the period from autumn 2020 to spring 2021. The results of a survey of 200 patients with a new coronavirus infection who were diagnosed with ventilator-associated pneumonia were studied.

Results and discussion. Systemic mycoses in patients with COVID-19 do not create a relatively new situation: fungal-bacterial or viral-fungal co-infections were described even during the H1N1 or H7N9 influenza outbreaks. Almost all patients were treated

with corticosteroids at high doses causing immunosuppression, which in turn contributed to the development of systemic mycosis. 26% (52 patients) were diagnosed with systemic mycoses, where the leading pathogens were fungi of the genus *Aspergillus*: *A. niger*, *A. terreus*, *A. fumigatus*. The second place (15%, 30 patients) was occupied by representatives of the genus *Candida*, where *C. albicans* prevailed. All patients with diagnosed mycoses who were on treatment were prescribed, among other things, antimycotic therapy (voriconazole, fluconazole, caspofungin).

However, all patients had a lethal outcome, which was determined by the combination of infection with the SARS-CoV-2 virus, and, ultimately, by the development of systemic mycosis, including the presence of concomitant pathology that determines the development of the infectious process.

Conclusions. In the event of novel coronavirus infection, identification of associations of SARS-CoV-19 virus and other viruses combined with fungi also requires early clinical evaluation.

Keywords: COVID-19, aspergillosis, candidiasis, systemic mycoses, pneumonia, antimycotic therapy

For citation: Martynova A.V., Pavlova O.S., Yusupova E.P. Epidemiological analysis of systemic mycoses in COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):326–331. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-178>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на только формирующееся представление о патогенетических механизмах, развивающихся при новой коронавирусной инфекции, очевидным является то, что установленный гематофагоцитарный синдром, развившийся в т. ч. и после взаимодействия с вирусом SARS-CoV-19, является ключевым моментом в коинфицировании грибковыми возбудителями, приводящими к развитию системных микозов, фактически летальных для большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Именно в этой ситуации назначение кортикостероидных препаратов пациентам с COVID-19 является достаточно противоречивым, т. к., с одной стороны, иммунодепрессивное действие препарата, обусловленное ингибированием транскрипции ДНК, кодирующей главный комплекс гистосовместимости, провоспалительных цитокинов и угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, что приводит, в свою очередь, к снижению выработки иммуноглобулинов. С другой стороны, именно это действие является способом защиты макроорганизма от т. н. цитокинового шторма, определяющего гиперреакцию иммунного ответа при коронавирусной инфекции, приводящей к повреждению органов и тканей.

Патогенетические характеристики инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, включая высокие уровни провоспалительных цитокинов и снижения количества Т-лимфоцитов, определяют не только грибковую колонизацию, но и полноценное развитие инфекционного процесса, который может до определенного момента оказаться недиагностированным, т. к. первоначально симптомы обеих инфекций могут быть очень схожими.

При эпидемиологической оценке распространенности системных микозов вне ситуации с коронавирусной инфекцией инцидентность системных микозов составляет порядка 4,7 на 1 000 пациентов и заболеваемость системными микозами однозначно ассоциирована с высокой летальностью. Почти 90% всех летальных исходов при системных микозах связано с инфицированием такими грибами, как *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus sp.* и *Pneumocystis spp.* При этом в то же самое время стоит отметить, что типичная клиническая ситуация – когда

системный микоз определяется как коинфекция – не позволяет дать истинную оценку эпидемиологических показателей. По данным ряда специалистов, коинфекция, к примеру, системных микозов и гриппа группы А или В диагностируется приблизительно у 32% пациентов со сниженным иммунным статусом. Для коинфекций с новой коронавирусной инфекцией показатели инцидентности системных микозов варьируют от 4 до 27,5%, причем не до конца изученными остаются и факторы риска развития системных микозов у пациентов со сниженным иммунным статусом. При этом ряд авторов утверждает, что применение системных кортикостероидов самостоятельно или в сочетании с другими иммуномодуляторами увеличивает риск развития инвазивного аспергиллеза [1, 2].

Другим фактором развития, к примеру, инвазивного аспергиллеза является наличие лимфопении [3, 4], которая достаточно быстро развивается, в т. ч. и при гриппе. Выходом из ситуации мог бы быть мониторинг в отношении грибковых инфекций пациентов с новой коронавирусной инфекцией, поступающих в отделения интенсивной терапии с острым респираторным дистресс-синдромом. При этом усугублять ситуацию может и применение иммуносупрессивной терапии с целью борьбы с цитокиновым штормом, в которую могут быть включены такие препараты, как кортикостероиды, тоцилизумаб, циклоспорин, увеличивающие в т. ч. вероятность развития грибковых коинфекций у этих же пациентов. Более того, рядом авторов описываются случаи тяжелых системных микозов, включая мукомикоз и аспергиллез, после применения тоцилизумаба. Инвазивный кандидоз, по большей степени кандидемия, традиционно характеризуется высоким уровнем летальности (от 36 до 63%) в различных группах пациентов. В проспективном исследовании, проведенном в семи европейских странах, уровень кандидемии варьирует от 0,2 до 0,38 на 1 000 госпитализированных пациентов [4, 5]. Приблизительно половина всех случаев кандидозных инфекций, диагностированных в отделениях интенсивной терапии, составляющих порядка 5–10% всех инфекций в ОРИТ, вносят вклад в летальность порядка 40%. С другой стороны, от 5 до 40% пациентов, колонизированных штаммами *Candida*, подвергаются риску развития инвазивных микозов [5, 6].

За последнее десятилетие были идентифицированы многие факторы риска, связанные с развитием инвазивных микозов, и среди них сахарный диабет, почечная недостаточность, все состояния, определяющие синдром нейтропении, прием иммунодепрессантов, ожоги и т. п. [6, 7]. По данным других авторов, такой инвазивный микоз, как инвазивный аспергиллез, часто развивается как коинфекция при гриппе [8–10]. Действительно, выделение штаммов аспергилл при гриппе часто связано с высокой летальностью, однако до сих пор неясно, какую роль *Aspergillus spp.* играют в развитии инфекционного процесса при гриппе [11–13]. В настоящее время при новой коронавирусной инфекции описываются случаи как кандидозных, так и аспергиллезных инвазивных микозов. В связи с этим ясным становится и то, что применение иммунодепрессантов увеличивает риск развития системных кандидозов и аспергиллезов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [14, 15].

Диагностика таких инфекций, как мукомикоз и криптококкоз при коронавирусной инфекции, ставится на сочетании клинической картины и микологической диагностики.

Другой системной грибковой инфекцией, диагностируемой у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, является мукомикоз, факторами риска развития которой является также травма, сахарный диабет, длительная нейтропения. Диагноз мукомикоза ставится прямой микоскопией или в сочетании с флюоресцентной микоскопией таких клинических образцов, как мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, где выявляются септированные или частично септированные гифы размером 6–16 мкм. Достаточно перспективным является идентификация ДНК в сыворотке, в некоторых клинических ситуациях ПЦР [16, 17].

При этом большинство клиницистов сходятся во мнении, что системные микозы у пациентов с COVID-19 не являются сравнительно новой ситуацией: грибково-бактериальные или вирусно-грибковые коинфекции были описаны еще во время вспышек гриппа H1N1 или H7N9 [2, 9]. Причем состав вирусной составляющей был представлен не только ведущими возбудителями – вирусами гриппа H1N1 или H7N9, но и другими вирусами респираторного тракта, среди которых риносинцитиальный вирус, аденовирусы и мн. др. Во время вспышек ТОРС (тяжелого острого респираторного синдрома), описанного в провинции Гуандун (Китай) в ноябре 2002 г., который потом последовательно распространился более чем на 30 стран, было доказательно подтверждено, что до 10% случаев ТОРС с летальным исходом были вызваны грибковой коинфекцией. Интересным является и то, что практически все пациенты лечились высокими дозами кортикостероидов, вызывающих иммуносупрессию, которая и способствовала в свою очередь развитию системного микоза. При микологических исследованиях чаще всего выделялись грибки рода *Aspergillus sp.* и *Mucor sp.*, во многих случаях с мультиорганным поражением [9].

Цель исследования – оценить распространенность основных системных микозов у пациентов при COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты обследования 200 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, у которых были диагностированы ИВЛ-ассоциированные пневмонии. Больные находились на лечении в стационарах г. Владивостока осенью 2020 г. – весной 2021 г. с диагнозом «коронавирусная инфекция» (при наличии ПЦР-подтверждения). Проведена оценка преобладающего возбудителя, а также динамики бактериально-микробных взаимодействий в биотопе легких в течение 7 дней нахождения пациента на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и распространенности грибковых инфекций. Критериями диагностики микозов, соответствующими международным стандартам, у больных являлись:

■ кандидоз: 1) двукратная кандидемия (у взрослых объемом исследуемой крови в среднем 40–60 мл/сут) с определением вида кандид и антимикотикочувствительности (флуконазол); 2) определение маннана в крови;

■ аспергиллез: диагноз устанавливали на основе микроскопии бронхоальвеолярного лаважа и мокроты после обработки калькофлюором белым и выявления септированного мицелия под углом 45° в сочетании с выявлением галактоманна в БАЛ или сыворотке крови, а также результатов КТ (очаги деструкции и полости в легких, а также симптом «ореола»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 26% (52 пациента) были диагностированы системные микозы, где ведущими патогенами были грибы рода *Aspergillus*: *A. niger*, *A. terreus*, *A. fumigatus*. Второе место (15%, 30 пациентов) занимали представители рода *Candida*, где преобладали *C. albicans*.

При анализе кандидозных системных микозов стоит отметить, что, несмотря на неспецифичность клинических признаков кандидемии, которые не отличаются от симптомов бактериального сепсиса, основными клиническими проявлениями кандидоза были рефрактерность к применению антибактериальных химиопрепаратов (17/30 (56%)), высокая температура (более 38,5 °C, наблюдалось у всех 30 пациентов (100%)), полиорганная недостаточность практически у всех пациентов. Результаты компьютерной томографии характеризовались инфильтрацией по типу «матового стекла». В анализируемой нами серии случаев кандидозов у 17 пациентов (56%) отмечалось поражение почек.

Клинические проявления аспергиллезов характеризовались также неспецифичностью: рефрактерностью к антибактериальной терапии и респираторной поддержке 38/52 (73%) при аспергиллезе и 17/30 (56%) при кандидозе, однако практически все пациенты получали терапию глюкокортикостероидами до начала заболевания новой коронавирусной инфекцией. Компьютерная томография при системном аспергиллезе также характеризовалась очагами деструкции.

Клиническими проявлениями гистоплазмоза являлись высокая лихорадка (более 39°C) со значительными суточ-

ными изменениями. У всех пациентов наблюдались смены ознобов диффузным потоотделением, сильная головная боль, диффузные миалгии. У 4 пациентов отмечались боли в животе и диарея.

Кроме того, патогенетическую роль играли и грибково-бактериальные ассоциации: у 18 человек (9%) возбудителем ИВЛ-ассоциированной пневмонии была *Klebsiella pneumoniae*, находившаяся в ассоциации со штаммами *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*. *Pseudomonas aeruginosa* идентифицированы у 21 пациента (10%), при этом в 50% они выделены в ассоциации с *A. fumigatus*, увеличение роста которого ингибирует рост *P. aeruginosa*, что обусловлено продукцией глитоксина, обладающего эффектом, ингибирующим рост биопленок из различных бактерий, таких как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*. При проведении бактерио- и микроскопии клинических образцов с идентифицированными бактериально-грибковыми ассоциациями штаммов *P. aeruginosa* и *Candida spp.* была доказана необходимость прямого контакта штаммов рода *Pseudomonas* и *Candida*, где штаммы *P. aeruginosa* непосредственно прикрепляются к гифам *C. albicans*, формируют биопленки и секретируют феназин, который приводит к разрушению гиф последних.

Всем пациентам с диагностированными микозами, находившимся на лечении, назначалась в т. ч. и антимикотическая терапия (вориконазол, флуконазол, каспофунгин). Тем не менее у всех пациентов был отмечен летальный исход, что определялось совокупностью инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и в конечном итоге развитием системного микоза, в т. ч. и с наличием сопутствующей патологии, определяющей развитие инфекционного процесса.

Несмотря на только формирующееся представление о патогенетических механизмах, развивающихся при новой коронавирусной инфекции COVID-19, очевидно, что установленный гематофагоцитарный синдром, развившийся в т. ч. и после взаимодействия с вирусом SARS-CoV-19, является ключевым моментом в коинфицировании грибковыми возбудителями, приводящими к развитию системных микозов, фактически летальных для большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Именно в этой ситуации назначение кортикостероидных препаратов больным с COVID-19 является достаточно противоречивым, поскольку, с одной стороны, имеет место иммунодепрессивное действие препарата, обусловленное ингибированием транскрипции ДНК, кодирующей главный комплекс гистосовместимости, провоспалительных цитокинов и угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, что приводит, в свою очередь, к снижению выработки иммуноглобулинов; с другой стороны, именно это действие является способом защиты макроорганизма от т. н. цитокинового шторма, определяющего гиперреакцию иммунного ответа при коронавирусной инфекции, приводящей к повреждению органов и тканей.

Патогенетические характеристики инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, включая высокие уровни провоспалительных цитокинов и снижение количества Т-лимфоцитов, определяют не только грибковую колонизацию, но и полноценное развитие инфекционно-

го процесса, который может до определенного момента оказаться недиагностированным, т. к. первоначально симптомы обеих инфекций могут быть очень схожими.

По данным ряда специалистов, коинфекция, к примеру, системных микозов и гриппа группы А или В диагностируется приблизительно у 32% пациентов со сниженным иммунным статусом. Для коинфекций с COVID-19 показатели инцидентности системных микозов варьируют от 4 до 27,5%, причем не до конца изученными остаются и факторы риска развития системных микозов у пациентов со сниженным иммунным статусом. При этом ряд авторов утверждает, что применение системных кортикостероидов самостоятельно или в сочетании с другими иммуномодуляторами увеличивает риск развития инвазивного аспергиллеза [1].

Другим фактором развития, например, инвазивного аспергиллеза является наличие лимфопении [2, 3], которая достаточно быстро развивается, в т. ч. и при гриппе. Выходом из ситуации мог бы быть мониторинг в отношении грибковых инфекций пациентов с COVID-19, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с острым респираторным дистресс-синдромом. При этом усугублять ситуацию может и применение иммуносупрессивной терапии с целью борьбы с цитокиновым штормом, в которую могут быть включены такие препараты, как кортикостероиды, тоцилизумаб, циклоспорин, увеличивающие также вероятность развития грибковых коинфекций у этих же больных. Более того, рядом авторов описаны случаи тяжелых системных микозов, включая мукормикоз и аспергиллез, после применения тоцилизумаба. Инвазивный кандидоз, по большей степени кандидемия, традиционно характеризуется высоким уровнем летальности (от 36 до 63%) в различных группах пациентов. В проспективном исследовании, проведенном в семи европейских странах, уровень кандидемии варьирует от 0,2 до 0,38 на 1 000 госпитализированных лиц [3, 4]. Приблизительно половина всех случаев кандидозных инфекций, диагностированных в отделениях интенсивной терапии и составляющих порядка 5–10% всех инфекций в ОРИТ, вносят вклад в летальность порядка 40%. С другой стороны, от 5 до 40% больных, колонизированных штаммами *Candida*, подвергаются риску развития инвазивных микозов [4, 5]. За последнее десятилетие были идентифицированы многие факторы риска, связанные с развитием инвазивных микозов, среди них: сахарный диабет, почечная недостаточность, все состояния, определяющие синдром нейтропении, прием иммунодепрессантов, ожоги и т. п. [5]. По данным других авторов, такой инвазивный микоз, как инвазивный аспергиллез, часто развивается как коинфекция при гриппе [6–8]. Действительно, выделение штаммов аспергилл при гриппе часто связано с высокой летальностью, однако до сих пор неясно, какую роль *Aspergillus spp.* играют в развитии инфекционного процесса при гриппе [9, 10]. В настоящее время при новой коронавирусной инфекции описаны случаи как кандидозных, так и аспергиллезных инвазивных микозов. В связи с этим становится очевидным, что применение иммунодепрессантов увеличивает риск развития системных кандидозов и аспергиллез у пациентов с COVID-19 [11, 17].

Диагностика таких инфекций, как мукормикоз и криптококкоз, при коронавирусной инфекции основывается на сочетании клинической картины и микологической диагностики.

Другой системной грибковой инфекцией, диагностируемой у пациентов с COVID-19, является мукормикоз, факторами риска развития которого являются также травма, сахарный диабет, длительная нейтропения. Диагноз мукормикоза ставится на основе данных прямой микроскопии или в сочетании с флуоресцентной микроскопией таких клинических образцов, как мокрота, жидкость, бронхоальвеолярный лаваж, где выявляются септированные или частично септированные гифы размером 6–16 мкм. Достаточно перспективной является идентификация ДНК в сыворотке, в некоторых клинических ситуациях – полимеразная цепная реакция (ПЦР) [12].

При этом большинство клиницистов сходятся во мнении, что системные микозы у пациентов с COVID-19 не являются сравнительно новой ситуацией: грибково-бактериальные или вирусно-грибковые коинфекции были описаны еще во время вспышек гриппа H1N1 или H7N9 [13, 16, 17]. Вместе с тем состав вирусной составляющей был представлен не только ведущими возбудителями – вирусами гриппа H1N1 или H7N9, но и другими вирусами респираторного тракта, среди которых риносинцитиальный вирус, аденовирусы и мн. др. Во время вспышек тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), описанного в провинции Гуандун (Китай) в ноябре 2002 г., который потом последовательно распространился более чем на 30 стран, было доказательно подтверждено, что до 10% случаев ТОРС с летальным исходом были вызваны грибковой коинфекцией. Интересным является и то, что практически все пациенты лечились высокими дозами кортикостероидов,

вызывающих иммуносупрессию, которая и способствовала в свою очередь развитию системного микоза. При микологических исследованиях чаще всего выделялись грибы родов *Aspergillus* sp. и *Mucor* sp., во многих случаях – с мультиорганным поражением [13].

ВЫВОДЫ

Системные микозы являются важным патогенетическим звеном развития инфекционного процесса при COVID-19, что требует дополнительной оценки идентификации не только грибковых возбудителей, но и грибково-бактериальных ассоциаций. Очевидным является то, что в случае новой коронавирусной инфекции ранней клинической оценки требует и идентификация ассоциаций вируса SARS-CoV-19 и других вирусов в сочетании с грибами, а также идентификация сложнокультивируемых возбудителей (микоплазмы и хламидии) в сочетании с грибковыми возбудителями. Последнее актуально и с учетом того фактора, что первоначальные симптомы микоплазменной пневмонии и COVID-19 изначально схожи: сухой непродуктивный кашель, миалгия, лихорадка и головная боль, тогда как клинические проявления многих системных микозов также практически идентичны и требуют оценки с целью определения преобладающей роли возбудителя в микробиоценозе и рационализации лечения инфекционного процесса, вызванного вирусно-грибковыми или вирусно-бактериальными ассоциациями, в т. ч. и своевременного назначения антимикотической терапии.



Поступила / Received 08.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2023

Принята в печать / Accepted 15.05.2023

Список литературы / References

1. Сепреев Ю.В., Бунин В.М., Сепреев А.Ю., Иванов О.Л., Дубровина Е.В., Каменных П.В. Поликлинические микозы. *Кремлевская медицина*. 2010;(3):18–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16548199>. Sergejev Yu.V., Bunin V.M., Sergejev A.Yu., Ivanov O.L., Dubrovina E.V., Kamennikh P.V. Polyclinics mycoses. *Kremlin Medicine Journal*. 2010;(3):18–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16548199>.
2. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
3. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
4. England J.T., Abdulla A., Biggs C.M., Lee A.Y.Y., Hay K.A., Hoiland R.L. et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2021;45:100707. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>.
5. Pemán J., Zaragoza R. Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. *Mycoses*. 2010;53:424–433. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01732.x>.
6. León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., Almirante B., Nolla-Salas J., Alvarez-Lerma F. et al. EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006;34(3):730–737. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000202208.37364.7d>.
7. Clancy C.J., Nguyen M.H. Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):e01909–17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01909-17>.
8. García J., Pemán J. Microbiological diagnosis of invasive mycosis. *Rev Iberoam De Micol*. 2018;35(4):179–185. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.05.003>.
9. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spec-
10. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
11. Kullberg B.J., Verweij P.E., Akova M., Arendrup M.C., Bille J., Calandra T. et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl. 5):1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03615.x>.
12. Tortorano A.M., Pemán J., Bernhardt H., Klingspor L., Kibbler C.C., Faure O. et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European confederation of medical mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):317–322. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1103-y>.
13. Bassetti M., Righi E., Costa A., Fasce R., Molinari M.P., Rosso R. et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-21>.
14. Glöckner A., Karthaus M. Current aspects of invasive candidiasis and aspergillosis in adult intensive care patients. *Mycoses*. 2011;54(5):420–433. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01885.x>.
15. Garbino J., Lew D.P., Romand J.-A., Hugonnet S., Auckenthaler R., Pittet D. Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1708–1717. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1540-y>.
16. Eggimann P., Barberini L., Calandra T., Marchetti O. Invasive Candida infections in the ICU. *Mycoses*. 2012;55(Suppl. 1):65–72. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02151.x>.
17. Abbott J.D., Fernando H.V.J., Gurling K., Meade B.W. Pulmonary Aspergillosis following post-influenza bronchopneumonia treated with antibiotics. *BMJ*. 1952;1(4757):523–525. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4757.523>.

Информация об авторах:

Мартынова Алина Викторовна, д.м.н., профессор, школа медицины, Дальневосточный федеральный университет; 690920, Россия, Владивосток, пос. Аякс, д. 8, корп. 1; профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; clinmicro@yandex.ru

Павлова Ольга Сергеевна, аспирант, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; santest@41fbuz.ru

Юсупова Елизавета Павловна, магистр, Дальневосточный федеральный университет; 690920, Россия, Владивосток, пос. Аякс, д. 8, корп. 1; ve.foxhole@gmail.com

Information about authors:

Alina V. Martynova, Dr. Sci. (Med.), Professor, School of Medicine, Far Eastern Federal University; 8, Bldg. 1, Ayaks Settlement, Vladivostok, 690001, Russia; Professor of Epidemiology Department, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; clinmicro@yandex.ru

Olga S. Pavlova, Postgraduate Student, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; santest@41fbuz.ru

Elizaveta P. Yusupova, Master Student, Far Eastern Federal University; 8, Bldg. 1, Ayaks Settlement, Vladivostok, 690001, Russia; ve.foxhole@gmail.com