

Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 24 № 12 2021



ГИНЕКОЛОГИЯ



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Как жить пожилой женщине с выпадением половых органов?
- Лечение вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе
- Роль недифференцированных дисплазий соединительной ткани в развитии пролапса органов малого таза

- Новые возможности коррекции сахарного диабета 2 типа • Оценка качества жизни как фактор оптимизации терапии детей с сахарным диабетом 1 типа

Актуальная тема

- Диагностика заболеваний простаты на амбулаторном приеме
- Терапия бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов в постковидном периоде
- Тактика ведения пациента с вирусным конъюнктивитом
- Саркопения и нутритивная поддержка пожилых больных
- Запор у коморбидных пациентов
- Лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией
- Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски

Событие

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ:

- Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск
- Новая эра в лечении амилоидоза сердца

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



9 771560 517000

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**



Дорогие коллеги!

Дружный коллектив редакции журнала «Лечащий Врач» поздравляет с наступающим Новым годом. Желаем вам и вашим близким здоровья! Пусть всё, о чем вы мечтали, сбудется! Будьте счастливы и успешны! И, конечно, мы надеемся на ваш творческий настрой и ждем новых интересных статей!

*С уважением, главный редактор
Елена Ольгертовна Гируцкая*



Лечащий Врач 16+

ТОМ 24 № 12 2021

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов,
д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва

КОРРЕКТОР Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, стр. 3, комн. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© ООО «Издательство «Открытые Системы», 2021

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 23.12.2021 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс

научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru

Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение

текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии

с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.

Иллюстрации — Adobe Stock.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

VOL. 24 № 12 2021

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,

Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girtskaia, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENCE EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtikova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3

Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2021 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 23.12.2021

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended

the Higher Certification Committee

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science

Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post — П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house ООО «РИММИНИ»

7, of. 3, Krasnozvezdnaya, Nizhnii Novgorod

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The opinion of the editorial board may not coincide with the opinion of the authors.

The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the

terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

Illustrations — Adobe Stock.

PRESIDENT MICHAEL Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечащий Врач

ТОМ 24 № 12 2021

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

8 STADA и ведущие эксперты обсудили возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19

8 STADA and leading experts discussed the possibility of using antiplatelet agents during and after COVID-19 diseases

10 Как жить пожилой женщине с выпадением половых органов?/

A. Z. Khashukoeva, O. V. Kuznetsova, A. V. Overko, T. E. Dmitrashko

10 How to live an elderly woman with prolapse of the genitals?/

A. Z. Khashukoeva, O. V. Kuznetsova, A. V. Overko, T. E. Dmitrashko

17 Диагностика и современные методы лечения вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе/ К. Р. Бахтияров, Р. А. Чилова, Ш. Ш. Сардарова

17 Vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: diagnosis and modern-day treatments/ K. R. Bahtiyarov, R. A. Chilova, Sh. Sh. Sardarova

22 Роль недифференцированных дисплазий соединительной ткани в развитии пролапса органов малого таза/ М. С. Селихова, В. В. Скворцов, Г. В. Ершов, А. Г. Ершов, Г. И. Малякин

22 Support role undifferentiated connective tissue dysplasia in genital organ prolapse evolution/ M. S. Selikhova, V. V. Skvortsov, G. V. Ershov, A. G. Ershov, G. I. Malyakin

26 Новые возможности коррекции сахарного диабета 2 типа у пациентов с заболеваниями печени/ Л. Ю. Моргунов, Х. С. Мамедгусейнов

26 New opportunities for the correction of type 2 diabetes mellitus in patients with liver diseases/ L. Yu. Morgunov, Kh. S. Mamedguseinov

34 Оценка качества жизни как фактор оптимизации пациент-ориентированной терапии детей с сахарным диабетом 1 типа дошкольного возраста/ И. Л. Никитина, А. О. Плаксина, А. В. Павлов, И. А. Кельмансон

34 Assessment quality of life as a factor for the improvement of patient-focused therapy of the preschool children with type 1 diabetes/ I. L. Nikitina, A. O. Plaksina, A. V. Pavlov, I. A. Kelmanson

40 О роли диагностики заболеваний простаты на амбулаторном приеме терапевта/ А. Л. Кебина, А. С. Сычёва, А. Л. Вёрткин, Г. Ю. Кнорринг

40 On the role of diagnosis of prostate diseases at the outpatient appointment of a therapist / A. L. Kebina, A. S. Sycheva, A. L. Vertkin, G. Yu. Knorring

Гинекология

Gynecology



Эндокринология

Endocrinology



Актуальная тема

Topical theme

- 46 Особенности терапии бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в постковидном периоде/** А. Г. Арутюнов, Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, Т. И. Батлук, Р. А. Башкинов, Е. Д. Гордейчук, А. Н. Ермилова, А. В. Климова, Т. В. Крюкова, Е. С. Мельников, М. А. Трубникова
-
- 46 Beta-blocker and calcium-channel blocker therapy in patients with cardiovascular pathologies during post-COVID period/** A. G. Arutyunov, G. P. Arutyunov, E. I. Tarlovskaya, T. I. Batluk, R. A. Bashkinov, E. D. Gordeychuk, A. N. Ermilova, A. V. Klimova, T. V. Kryukova, E. S. Melnikov, M. A. Trubnikova
-
- 57 Тактика ведения пациента с вирусным конъюнктивитом на амбулаторном приеме: случай острого вирусного конъюнктивита у пациента с полинозом/** А. В. Захарова
-
- 57 Management of a patient with viral conjunctivitis on an outpatient basis: a case of acute viral conjunctivitis in a patient with hay fever/** A. V. Zakharova
-
- 62 Саркопения и нутритивная поддержка больных пожилого и старческого возраста/** Т. В. Новикова, И. Н. Пасечник, В. Ю. Рыбинцев
-
- 62 Sarcopenia and nutritional support for elderly and senile patients/** T. V. Novikova, I. N. Pasechnik, V. Yu. Rybintsev
-
- 68 Запор у коморбидных пациентов/** Е. А. Лялюкова, Е. Н. Логинова
-
- 68 Constipation in patients with comorbidity/** E. A. Lyaluykova, E. N. Loginova
-
- 74 Лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики и лечения/** М. В. Нагибина, А. И. Мазус, Н. А. Смирнов, Т. П. Бессараб, Н. Н. Мартынова, Ю. Я. Венгеров, О. А. Тишкевич, Д. Р. Набиуллина
-
- 74 Leishmaniasis in HIV-infected patients: difficulties in diagnostics and treatment/** M. B. Nagibina, A. I. Mazus, N. A. Smirnov, T. P. Bessarab, N. N. Martynova, Yu. Ya. Vengerov, O. A. Tishkevich, D. R. Nabiullina
-
- 81 Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски (клиническое наблюдение)/** И. А. Ку克林, Н. П. Малишевская, М. М. Кохан, Г. Д. Сафонова, О. Г. Римар, Д. Р. Салахов, И. Д. Кузнецов, М. К. Куклина
-
- 81 Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski (case report)/** I. A. Kuklin, N. P. Malishevskaya, M. M. Kokhan, G. D. Safonova, O. G. Rimar, D. R. Salakhov, I. D. Kuznetsov, M. K. Kuklina
-
- 85 Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина?**
-
- 85 Asymptomatic hyperuricemia, arterial hypertension, cardiovascular risk: separate puzzles or a single picture?**
-
- 90 Новая эра в лечении амилоидоза сердца: обзор конгресса кардиологов/** И. Е. Стрелкова
-
- 90 A new era in treatment of cardiac amyloidosis: an overview of the Congress of cardiology/** I. E. Strelkova
-
- 96 Последипломное образование**
-
- 96 Postgraduate education**
-

Событие

Event

Alma mater

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва, Россия)
О. И. Аполихин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)
Н. Г. Астафьева, д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и алергологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
В. А. Ахмедов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
Д. Р. Ахмедов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней им. академика Г. П. Руднева ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России (Махачкала, Россия)
Е. Б. Башнина, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВО СГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
С. В. Бельмер, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. А. Бокова, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)
Н. В. Болотова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
Н. И. Брикко, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, академик МАИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. Я. Венгеров, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
А. Л. Вёрткин, д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)
Г. В. Волгина, д. м. н., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. А. Галимова, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Н. А. Гелпе, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
И. В. Друж, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
М. И. Дубровская, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. М. Желтикова, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
Н. В. Зильберберг, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-Вии (Екатеринбург, Россия)
И. В. Зорин, д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Оренбург, Россия)
С. Н. Зоркин, д. м. н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник ГАУ НИИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)
С. Ю. Калинин, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН, (Москва, Россия)
А. В. Караулов, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и алергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Г. Н. Кареткина, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. П. Карпова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б. В. Шверыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Е. А. Климова, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Н. Г. Колосова, к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
П. В. Колих, д. м. н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. И. Краснова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)
В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
М. Л. Кукушкин, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ ОП (Москва, Россия)
Я. И. Левин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
О. М. Лесняк, д. м. н., профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
М. А. Ливзан, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
И. В. Маев, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. Ю. Майчук, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)
А. А. Мамедов, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

З. Ш. Ашуров, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА (Ташкент, Узбекистан)
Ч. Р. Рагимов, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

Д. Ш. Мачарадзе, д. м. н., профессор кафедры алергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
С. Н. Мехтиев, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
О. Н. Мишушкин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
А. М. Микртымян, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Ч. Н. Мустафин, к. м. н., доцент кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. Г. Мухина, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В. А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России (Москва, Россия)
Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
С. В. Недогода, д. м. н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (Волгоград, Россия)
Г. И. Нечаева, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
Г. А. Новик, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
И. И. Овчаренко, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
А. Ю. Овчинников, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)
В. А. Ревякина, д. м. н., профессор, заведующая отделением алергологии ФГБНУ ФИЦ ПБ (Москва, Россия)
Е. Б. Рудакова, д. м. н., профессор кафедры АГиП ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Россия), научный консультант отделения ВРТ ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)
В. М. Свиштушкин, д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
А. И. Синопольников, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
В. И. Сковорода, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель ФМБА России (Москва, Россия)
А. С. Скотников, к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
В. В. Смирнов, д. м. н., профессор кафедры педиатрии им. ак. М. Я. Студеникина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
В. М. Студеникин, д. м. н., профессор, академик РАЕ и МАЕ, ООО НПСМЦ «Дрим Клиник» (Москва, Россия)
Ю. Л. Солдатский (Москва), д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ Морозовская ГКБ ДЗМ (Москва, Россия)
Л. Г. Турбина, д. м. н., профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)
Н. В. Торопцова, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
Е. Г. Филатова, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Н. В. Фичасова, д. м. н., профессор кафедры ревматологии НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
М. Н. Шаров, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней СФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
В. Ю. Шило, к. м. н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Л. Д. Школьников, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
П. Л. Шербаков, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России (Москва, Россия)
А. А. Щеплягина, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ (Москва, Россия)
П. А. Щеплев, д. м. н., профессор кафедры урологии ФК МР ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия), главный уролог Московской области
Н. Д. Юшук, д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

А. Ш. Иноятов, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Н. Фатулина, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
В. Фейгина, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

M. B. Antsiferov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

O. I. Apolikhin, Dr. of Sci (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

N. G. Astafieva, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

V. A. Akhmedov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

D. R. Akhmedov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G.P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)

E. B. Bashnina, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

S. V. Belmer, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. A. Bokova, Dr. of Sci (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Bolotova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

N. I. Briko, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Yu. Ya. Vengerov, Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. L. Vertkin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. V. Volgina, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Yu. A. Gallyamova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

N. A. Gepp, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I. N. Denisov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of General Medical Practice, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I. V. Druk, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

M. I. Dubrovskaya, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. M. Zheltikova, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

N. V. Zilberberg, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)

I. V. Zorin, Dr. of Sci (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

S. N. Zorkin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

S. Yu. Kalinchenko, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

A. V. Karaulov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

G. N. Karetkina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. P. Karpova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

E. A. Klimova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N. G. Kolosova, MD, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

P. V. Kolikhir, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

E. I. Krasnova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

V. N. Kuzmin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. L. Kukushkin, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)

Ya. I. Levin, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

O. M. Lesnyak, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)

M. A. Livzan, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

I. V. Maev, Dr. of Sci (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. Yu. Maichuk, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. A. Melnichenko, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

A. A. Mamedov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

D. Sh. Macharadze, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

S. N. Mekhtiev, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

O. N. Minushkin, Dr. of Sci (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

A. M. Mkrtumyan, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

Z. Sh. Ashurov, Dr. of Sci (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Ch. R. Ragimov, Dr. of Sci (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

T. E. Morozova, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Ch. N. Mustafin, MD, Associate Professor at the Department of Radiology, FSBEI FPE RMACPE MON Russia (Moscow, Russia)

Yu. G. Mukhina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics, ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

L. S. Namazova-Baranova, Dr. of Sci (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

E. L. Nasonov, Dr. of Sci (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

S. V. Nedogoda, Dr. of Sci (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

G. I. Nechaeva, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

G. A. Novik, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)

S. I. Ovcharenko, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. Yu. Ovchinnikov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. N. Prilepskaya, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

V. A. Revyakina, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

E. B. Rudakova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)

V. M. Svislushkin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. I. Sinopalnikov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

V. I. Skvortsova, Dr. of Sci (Med), Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

A. S. Skotnikov, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

V. V. Smirnov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

V. M. Studenikin, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Dream Clinic (Moscow, Russia)

Yu. L. Soldatsky, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)

L. G. Turbina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Toroptsova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

E. G. Filatova, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

N. V. Chichasova, Dr. of Sci (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. G. Chuchalin, Dr. of Sci (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

M. N. Sharov, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. Yu. Shilo, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

L. D. Shkolnik, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

P. L. Scherbakov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

L. A. Scheplyagina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

P. A. Scheplev, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region.

D. Yuschuk, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. Sh. Inoyatov, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

N. Fatkulina, Dr. of Sci (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

V. Feygina, Dr. of Sci (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric

Новости портала

<https://www.lvrach.ru/>



О COVID-19. Традиционное начало новостной повестки. Главная тема — разработка пероральных препаратов против коронавирусной инфекции. Крупные фармкомпании начинают новый виток гонок. За анонсом молнупиравира от Merck, Pfizer также объявила о препарате, снижающем вероятность госпитализации и смертельного исхода среди пациентов высокой группы риска (на 89% в сравнении с контрольной плацебо-группой). Разработка не новая — впервые ритонавир был синтезирован во время вспышки инфекции SARS в Азии в 2003 г. — и Pfizer решила проверить его свойства в отношении ковида с учетом общих особенностей этих инфекций. Несмотря на успешные шаги в разработке препаратов против коронавирусной инфекции, лучшим средством борьбы против нее остается вакцинация.



О глобальном здравоохранении.

Прежде чем мир вернется к прежнему, допандемийному уровню мобильности, нужно возобновить скрининговые системы диагностики других инфекционных заболеваний и вакцинации, в особенности против кори. ВОЗ и CDC предупреждают, что в прошлом году из-за пандемии запланированные кампании по вакцинации были отложены, что оставило более чем 90 млн человек уязвимыми к кори. Аналитические исследования в области глобальной медицины — одна из важнейших тем журнала *The Lancet*. В новом номере сообщается, что около половины (47%) общемировой популяции имеют ограниченный (или не имеют вовсе) доступ к диагностическим тестам и системам, необходимым для определения наиболее распространенных заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), ВИЧ и туберкулез. Диагностический пробел наиболее сильно выражен в первичном звене здравоохранения, где только 19% представителей популяции в стра-

нах с низким и ниже среднего уровнями доходов имеют доступ к простейшим тест-системам (без учета тестов на ВИЧ и малярию). Также приводим результаты двух аналитических исследований в онкологии. Как часто исследователи достигают поставленных целей в 3-й фазе клинических испытаний в онкологии? Согласно данным из *Journal of the NCCN*, 87% всех работ содержат относительно заданной цели отрицательные и ложноположительные результаты. Исследование указывает, что введение более строгих статистических критериев (например, статистической значимости p -value) на практике никак не поможет решить проблему частых ложноположительных ошибок. Актуальные статистические подходы позволяют выявить практически все эффективные стратегии лечения, однако связаны с появлением слишком большого числа ложноположительных результатов. В другой работе ученые поставили простой, но базовый вопрос: какие мутации чаще всего встречаются у злокачественных новообразований? Как ни странно, ответа на этот вопрос до публикации данной работы еще не было. После анализа более 200 исследований, выяснилось, что наиболее часто мутация наблюдалась в гене-онкосупрессоре TP53 (35%). В топ других генов вошли KMT2C, KMT2D и ARID1A, что в очередной раз подчеркивает важность эпигенетической дисрегуляции в онкогенезе. Результаты данной работы позволяют провести переоценку усилий, направленных на изучение тех или иных онкогенетических мутаций, а также установить более эффективный вектор научных исследований.



О кардиологии.

По тегу «кардиология» на портале «Лечащего врача» можно ознакомиться с исследованиями по оценке уровня местного воспаления в атеросклеротических бляшках сонных артерий (в контексте прогноза риска развития повторного инсульта), о дефиците железа и его коррекции у пациентов с ишемической болезнью сердца, связи тяжести аортального стеноза по данным гемодинамики со смертностью (в том числе у бессимптомных пациентов), риске хронической АГ при преждевременных родах, а также с описанием нового метода физикальной диагностики семейной гиперхолестеринемии и определения сердечно-сосудистого риска по «симптому большого пальца руки» и наличию ксантомы ахиллова сухожилия. Отдельного внимания заслуживает заявление Американской кардиологи-

Проект #СтатьВрачом

Завершены съемки 12 выпусков проекта #СтатьВрачом! Мы поговорили с молодыми лидерами медицинского сообщества об их профессиональном пути, плюсах и минусах различных медицинских вузов по высшему и дополнительному профессиональному образованию, о проблемах и сложностях, которые могут ожидать молодого врача, а также опровергли мифы и стереотипы. Проект создан при поддержке Института развития интернета.

ской ассоциации по вопросу о повреждении миокарда после внесердечных операций. Появляется все больше данных о том, что течение послеоперационного периода у пациентов после внесердечных операций может осложняться повреждением миокарда с повышением уровня тропонинов при отсутствии каких-либо симптомов, в связи с чем авторы заявления рекомендуют измерять эти показатели до операции и в течение первых 2-3 суток после вмешательства у пациентов из группы риска.



Об антибиотикотерапии.

По результатам крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования амоксициллина в лечении инфекции нижних дыхательных путей у детей (без пневмонии!), в группе, получавшей этот препарат, не наблюдалось более ранних признаков выздоровления. Аналогичные исследования среди взрослых пациентов также показывали, что антибиотики в лечении неосложненных случаев инфекции нижних дыхательных путей неэффективны. И еще одно крупнейшее тематическое исследование CODA — по аппендициту — заключает, что антибиотикотерапия может быть правильным решением в большинстве (но не во всех) случаях аппендицита. С учетом этих данных, хирургам и их пациентам следует обсуждать все плюсы и минусы различных подходов при решении вопроса о лечении аппендицита.

Подготовил Илья Левашов



Чтобы быть в курсе актуальной научной повестки, следите за новостями на портале «Лечащий врач»

Как лечить больную спину, чтобы вылечить?

По данным Всемирной организации здравоохранения, 80% мирового населения страдают от боли в спине. По результатам исследований 2019 года, в самый строгий период изоляции тяжесть симптомов у людей с хронической болью увеличилась — это связано как с отсутствием физической активности, снижением качества сна, так и с развитием фобий и психологических расстройств. Это одна из основных причин ограничения или утраты трудоспособности, при этом всего 25-30% людей обращаются к врачу, тогда как 70% занимаются самолечением. Однако многие эксперты сегодня утверждают: боль в спине может иметь не только реальные физические причины, но и психосоматические. Например, быть следствием депрессии, стресса, потери близких и даже утраты внутренней опоры и уверенности. Основная цель лечения боли в спине — купировать болевой синдром для того, чтобы человек мог вернуться к нормальному и активному образу жизни. Сделать это необходимо как можно быстрее, иначе проблема примет хронический характер. И здесь на первый план выходит комбинированная терапия, когда препараты класса НПВС (нестероидных противовоспалительных средств) сочетают с центральными миорелаксантами. Одной из таких возможных комбинаций может выступать препарат НПВС, содержащий ацеклофенак, и миорелаксант с действующим веществом толперизон. Центральный миорелаксант расслабляет мышцы и снимает напряжение, а НПВС обладает противовоспалительным эффектом и способно уменьшить выраженность болевого синдрома. Совместное применение НПВС и миорелаксанта сокращает сроки лечения болевого синдрома. К выбору миорелаксанта необходимо подходить внимательно и отдавать предпочтение именно препаратам, имеющим форму пролонгированного действия (например, Мидокалм Лонг). Тогда вместо нескольких таблеток придется принимать всего одну в день.

Косметика как часть здорового образа жизни

В период пандемии и самоизоляции люди в значительной степени пересмотрели свое отношение к здоровью и гигиене в принципе. Это касается всех аспектов жизни. В частности, врачи подтверждают, что интимная гигиена — это важнейшая составляющая здорового образа жизни и профилактика множе-

ства инфекций у женщин, среди которых кандидоз, бактериальный вагиноз и др.

Фармацевтическая компания STADA выводит на рынок новую линейку средств для интимной гигиены — «Де-фемилема». Косметические средства разработаны на основе натуральной молочной кислоты и являются гипоаллергенными. По уровню pH средство максимально приближено к среде интимной зоны, поэтому его использование не нарушает микрофлору. Отсутствие красителей, отдушек или гормонов позволяет применять средства даже в период беременности и лактации. Это особенно ценно, поскольку у беременных женщин значительно возрастает риск развития вагинальной инфекции, тем самым возрастает потребность в качественной интимной гигиене. Потребности женщин в отношении средств интимной гигиены могут быть разными, поэтому новая линейка косметических средств представлена тремя продуктами: для чувствительной кожи, для продолжительного чувства свежести, с антибактериальными компонентами — для тех, кому нужна особая защита. Средство одобрено международными медицинскими гинекологическими ассоциациями и произведено в соответствии с международными стандартами качества.

О железодефиците всерьез

Железодефицитные состояния в том или ином виде можно встретить почти у половины населения Земли. От выраженного дефицита страдают не менее 4% женщин репродуктивного возраста, 20-30% беременных (30-50% в конце беременности) и 1-2% мужчин. Наиболее часто дефицит железа и анемия встречаются у женщин репродуктивного возраста с гинекологическими заболеваниями. Это приводит к снижению репродуктивной функции и осложнениям во время беременности. В группу риска также попадают люди с хроническими заболеваниями. Несмотря на свою распространенность, дефицит железа — болезнь скрытого характера. Часто она недостаточно хорошо диагностируется, поэтому лечение проводится несвоевременно. Это состояние не всегда приводит к развитию железодефицитной анемии, но заметно отражается на самочувствии и качестве жизни, часто приводя к тяжелым последствиям — заметному ухудшению здоровья и преждевременной смертности.

Однако серьезную железодефицитную анемию сложно победить только благодаря рациону. Для профилактики и лечения

лучше всего употреблять вместе с пищей полезные добавки с содержанием железа. Кроме того, прием железа можно сочетать с аскорбиновой кислотой (витамином С) — она улучшает всасывание железа в желудке и кишечнике, участвует в метаболизме фолиевой кислоты и витамина В₁₂. При выборе препарата или добавки железа важно обращать внимание на то, в какой форме оно представлено в препарате. Хелатные формы, такие как бисглицинат железа, имеют высокую степень усвоения и хорошую переносимость, что особенно ценно при длительном приеме.

Атеросклероз под контролем

Атеросклероз и связанные с ним заболевания (инфаркт миокарда, атеротромботические инсульты) являются основной причиной смертей среди всех болезней системы кровообращения. Около 60% мужчин и женщин в возрасте от 25-64 лет имеют повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), что наносит большой удар по их здоровью и качеству жизни. В ходе XIV ежегодной научно-практической конференции Национального общества по изучению атеросклероза «Липиды и атеросклероз. Финал известен?» д.м.н., главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ НМИЦК МЗ РФ, президент Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) М. В. Ежов прокомментировал возможности контроля над дислипидемией: «Для решения проблемы дислипидемии необходимо, чтобы современные гиполипидемические препараты обеспечивали значимое достижение и стойкое удержание целевых цифр ХС ЛНП и были удобны в применении. А пациентам, особенно после сердечно-сосудистых событий, критически важно знать свой уровень “плохого” холестерина, регулярно его отслеживать и добиваться целевых уровней ХС ЛНП в зависимости от своего индивидуального сердечно-сосудистого риска, — подчеркнул президент НОА. — Недавние результаты исследований ORION 9, 10, 11 продемонстрировали способность молекулы инклизирана (МНН) снижать уровень ХС ЛНП на 51% при комбинированной терапии в сочетании со статинами 7-го поколения, а по результатам метаанализа препарат показал снижение МАСЕ на 24% по сравнению с плацебо.

В России регистрация препарата ожидается в 2022 году».

STADA и ведущие эксперты обсудили возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19

В Москве состоялось заседание Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания*.

Сейчас мир переживает самую масштабную пандемию XXI века, причиной которой стал пресловутый коронавирус. По данным официальной статистики, на конец ноября в РФ выявлен 9 636 881 случай заболевания, 275 193 человека умерли. И эти цифры меняются каждый день, растут. Но коварство и опасность этого заболевания в том, что элиминация вируса из организма не означает излечения! Последствия перенесенной болезни порой сохраняются у пациентов в течение нескольких недель и даже месяцев. Учитывая масштаб и темпы развития пандемии, врачи большинства терапевтических специальностей все чаще встречаются в своей практике с подобными больными. Изучение этапов развития заболевания постепенно выявило, что коронавирус поражает не только дыхательную систему, но и наносит серьезные повреждения сосудам, ведет к нарушениям в системе гемостаза. А это, в свою очередь, может приводить к развитию артериальных и венозных тромбозов. Возникает пресловутый «эффект домино».

Пациенты из групп риска, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом, тяжелее переносят COVID-19. И, к сожалению, у них гораздо чаще развиваются осложнения и очень велик

риск смертельного исхода. Как уменьшить трагическую статистику, помочь переболевшим пациентам сохранять качество жизни? Пока актуальные рекомендации по лечению коронавирусной инфекции не дают врачам ответа на все возможные вопросы в отношении использования у пациентов с ССЗ одной из основных групп лекарственных препаратов — антиагрегантной терапии и в частности ацетилсалициловой кислоты (АСК).

По инициативе компании STADA, одного из лидеров** фармацевтического рынка России, и при научной и организационной поддержке ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний было проведено заседание Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая АСК, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания.

Экспертный совет

На заседание были приглашены ведущие эксперты медицинского сообщества. Это уважаемые лидеры мнений, специалисты различных направлений (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная медици-

на, гематология, клиническая фармакология, реанимация и интенсивная терапия), имеющие клинический опыт лечения пациентов с COVID-19:

Драпкина О. М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава РФ;

Бурячковская Л. И., д.б.н., в.н.с., руководитель группы механизмов тромбообразования Института экспериментальной кардиологии им. А. Л. Мясникова НМИЦ кардиологии;

Вавилова Т. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики НМИЦ им. В. А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава РФ;

Карпов Ю. А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии НМИЦ кардиологии;

Ломакин Н. В., д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ЦКБ с поликлиникой управления делами Президента РФ, главный внештатный специалист-кардиолог управления делами Президента РФ;

Мартынов А. И., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, пре-

зидент Российского научного медицинского общества терапевтов;

Ройтман Е. В., д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии;

Сычев Д. А., д.м.н., профессор, профессор РАН, член-корр. РАН, ректор РМАНПО.

Подведение итогов

По окончании совета эксперты разработали резолюцию¹, отражающую общий взгляд научного сообщества на возможность более широкого применения препаратов АСК у пациентов с коронавирусной инфекцией.

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

1. **У пациентов с имеющимися ССЗ**, определяющими показания к приему АСК следует рассмотреть возможность продолжения приема препарата во время коронавирусной инфекции и после перенесенного заболевания. При этом необходимо мотивировать к приему АСК пациентов, которые перенесли инфекцию и по каким-то причинам не получают этот антиагрегант.
2. **У пациентов с развившимся ССЗ** во время коронавирусной инфекции следует руководствоваться актуальными рекомендациями научных сообществ (Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020; «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы», 2020; «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», 2020). При этом следует выбирать анти тромботические стратегии с учетом повышенного ишемического и тромботического риска, а также межлекарственного взаимодействия. Необходимо рассматривать инфекционный процесс как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

3. **У стационарных пациентов** использование АСК на фоне коронавирусной инфекции способствует сокращению сроков^{***} госпитализации и летальности. Может быть рассмотрен вопрос о добавлении АСК к стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов низкого риска геморрагических осложнений при отсутствии противопоказаний. Для решения этого вопроса целесообразно использование специальных шкал (например, HAS-BLED).
4. **У амбулаторных пациентов**, не получающих по той или иной причине антикоагулянты, возможно назначение АСК в минимально возможной дозе 75 мг с целью снижения риска осложнений^{***} и неблагоприятных исходов. Необходимо тщательно взвесить соотношение пользы терапии и возможного риска геморрагических осложнений.
5. **У пациентов без ССЗ**, перенесших коронавирусную инфекцию и не получающих АСК, следует пересмотреть основания к назначению препарата, принимая во внимание факт перенесенного инфекционного заболевания как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска^{***}. Для расчета глобального сердечно-сосудистого риска в этом случае рекомендовано пользоваться альтернативными сердечно-сосудистыми шкалами, учитывающими протромботический и провоспалительный статус пациента (например, Reynolds Score <http://www.reynoldsriskscore.org/>).

Был обсужден вопрос совместного применения АСК и антикоагулянтов. С целью снижения риска кровотечений рекомендовано использование минимально возможной дозы АСК (75 мг) с одновременной коррекцией дозы антикоагулянта и применение ингибиторов протонной помпы.

Повреждение вирусом кишечника может привести к нарушению всасывания лекарственных препаратов. Эксперты сошлись во мнении, что по возможности следует отдавать предпочтение препаратам, всасывающимся преимущественно в желудке, например, АСК без кишечнорастворимой оболочки. ■

Материал подготовлен при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA).

* Мнение участников Совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

** Входит в топ-10 фармацевтических компаний в РФ по данным продаж за период январь–сентябрь 2021 г. согласно IQVIA databases. Retail, Public, DLO, RLO (excluding food supplements and diagnostic agents), TRD Prices.

*** Не является показанием для назначения лекарственных препаратов АСК в РФ.

¹ Адаптировано из материалов:

Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания // Терапия. 2021; 9: 113–124. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.20219.113-124>.



Как жить пожилой женщине с выпадением половых органов?

А. З. Хашукова¹, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru

О. В. Кузнецова¹, doctor_olja1973@mail.ru

А. В. Оверко¹, ORCID: 0000-0002-4629-9074, arabakor@gmail.com

Т. Е. Дмитрашко^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-0523-846X, lesnoy_elf@list.ru

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Резюме. Несмотря на значительное развитие современной медицины, проблема пролапса органов малого таза не теряет своей актуальности и по сей день. Симптоматический комплекс, который возникает при изменении анатомии тазового дна и органов малого таза, существенно ухудшает качество жизни пациенток. Это обстоятельство особенно важно учитывать у женщин старшей возрастной группы. Безусловно, повышенного внимания требуют все пациентки, страдающие пролапсом тазовых органов, который может быть диагностирован в различных возрастных категориях. Однако особую обеспокоенность вызывает состояние пациенток именно постменопаузального периода. Это обусловлено тем, что в старшем возрасте происходят значительные изменения в организме женщины, которые выступают провоцирующими или усугубляющими факторами в развитии пролапса тазовых органов. Одним из основных аспектов у таких пациенток является состояние гипопострогении. Кроме того, в старшем возрасте встречается большое количество других соматических заболеваний, которые оказывают существенное влияние на прогрессирование патологического процесса. Также необходимо учитывать, что современная женщина практически треть своей жизни проводит в постменопаузальном периоде. Поэтому перед врачами стоит серьезная задача по достижению должного качества жизни возрастных пациенток. В настоящее время причины, приводящие к развитию пролапса, известны, однако окончательного ответа относительно этиологии данного заболевания до сих пор нет. Это обстоятельство диктует необходимость дальнейшего глубокого и детального изучения проблемы пролапса, а также поиска более совершенных диагностических и лечебных методик. Внедрение в клиническую практику новых методов и подходов будет способствовать своевременной диагностике заболевания и адекватному лечению, что существенно повлияет на состояние здоровья пациенток постменопаузального периода и позволит начать жить полноценной жизнью.

Ключевые слова: пролапс органов малого таза, гинекологическая патология, заболевания пожилых, выпадение половых органов.

Для цитирования: Хашукова А. З., Кузнецова О. В., Оверко А. В., Дмитрашко Т. Е. Как жить пожилой женщине с выпадением половых органов? // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 10-16. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.001

How to live an elderly woman with prolapse of the genitals?

Asiyat Z. Hashukova¹, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru

Olga V. Kuznetsova¹, doctor_olja1973@mail.ru

Aleksey V. Overko¹, ORCID: 0000-0002-4629-9074, arabakor@gmail.com

Tatiana E. Dmitrashko^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-0523-846X, lesnoy_elf@list.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

² Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russia

Abstract. In spite of the significant development of modern medicine, the problem of pelvic organ prolapse does not lose its actuality nowadays. Complex of symptoms that occurs when the anatomy of the pelvic floor and pelvic organs changes greatly decrease the quality of patients lives. This circumstance is especially important to take into account in older women. Certainly increased attention is required by all patients suffering from pelvic organ prolapse, which can be diagnosed in different age categories. However, the condition of postmenopausal patients is of particular concern. This is due to the fact that at an older age, significant changes occur in a woman's body, which act as provoking or aggravating factors in the development of pelvic organ prolapse. One of the main aspects of such patients is the state of hypoestrogenism. Besides, at an older age there are a large number of other extra genital pathology somatic diseases that influence significantly on the progression of the pathological process. It is also necessary to take into account that a modern woman spends almost a third of her life in the postmenopausal period. That is why doctors face a serious challenge to achieve the proper quality of life of age-related patients. Nowadays the causes leading to the development of prolapse are known, but there is still no definitive answer regarding the etiology of this disease. This circumstance dictates the necessity for further in-depth and detailed studying the problem of prolapse, as well as the search for more advanced diagnostic and therapeutic techniques. The introduction of new methods and approaches into clinical practice will contribute to the timely diagnosis of the disease and adequate treatment, which will significantly affect the health of postmenopausal patients and will allow them to start living a full life.

Keywords: pelvic organ prolapse, gynecological pathology, diseases of the elderly, prolapse of the genitals.

For citation: Khashukoeva A. Z., Kuznetsova O. V., Overko A. V., Dmitrashko T. E. How to live an elderly woman with prolapse of the genitals? // *Lechaschy Vrach*. 2021; 12 (24): 10-16. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.001

Пролапс органов малого таза, или пролапс тазовых органов (ПТО), у женщин является полиэтиологичной и актуальной в настоящее время проблемой, решение которой находится на стыке двух различных направлений в медицине — гинекологии и урологии. Коррекция ПТО хирургическими и консервативными методами требует от специалистов в области урогинекологии профессионализма и высокого уровня хирургических навыков.

Выпадение органов малого таза не только доставляет пациенткам физические неудобства и приводит к таким последствиям, как недержание мочи и нарушения сексуальной сферы, но и приносит психологический дискомфорт, тем самым значительно снижая качество жизни женщин.

По данным различных источников, распространенность пролапса органов малого таза среди женщин пожилого возраста достигает 50%, а среди пациенток репродуктивного возраста стремится к 30%. В настоящее время возрастает частота возникновения генитального пролапса у фертильных пациенток, на счет которых не менее одной трети от всех случаев ПТО. Связано это с учащением проявлений несостоятельности мышц тазового дна у пациенток репродуктивного возраста [1].

Пролапс органов малого таза представляет собой важную область интереса оперирующих урогинекологов, так как частота рецидивов после первой проведенной операции остается высокой и в 30% случаев может потребоваться повторное оперативное вмешательство. Заболевание характеризуется медленным прогрессированием симптомов, но в то же время оно остается одной из самых распространенных гинекологических патологий, поскольку регистрируется данное состояние приблизительно у 40% женщин 40-50 лет [1, 2].

ПТО может быть спровоцирован различными факторами, встречающимися в жизни пациенток. К несостоятельности мышц тазового дна могут привести патология связочного аппарата матки, гипоестрогения (в особенности в постменопаузальном периоде), травматичные роды и травмы области малого таза иного генеза, дистрофия тканей промежности и нарушения их кровоснабжения и иннервации. Системные заболевания соединительной ткани, о наличии которых свидетельствуют спланхноптоз и грыжи различных локализаций, также играют большую роль в возникновении генитального пролапса [1, 3].

По мнению авторов из Бразилии, Adi Y. Weintraub, Hannah Gliner, Naama Marcus-Braun (2020), одним из главных факторов риска манифестации пролапса гениталий является ожирение. Дисфункции мышц тазового дна способствуют возникающие при ожирении хроническое повышение внутрибрюшного давления, повреждение сосудов и нервов из-за повышенной нагрузки на них, сопутствующие заболевания. Сахарный диа-

бет, часто наблюдающийся у пациенток с ожирением, в качестве осложнения вызывает полинейропатию, которая способствует ухудшению свойств мышечной ткани и связочного аппарата [4]. Как утверждают в своем обзоре Marzieh Saei с соавт., ожирение и гипоестрогения часто выступают как осложнения синдрома поликистозных яичников, что свидетельствует о том, что данное состояние также может быть предиктором ПТО [5].

Существует мнение, что роды через естественные родовые пути сами по себе являются фактором риска ПТО. Повреждение мышц тазового дна при прохождении плода через родовые пути в наибольшем объеме происходит при первых и вторых родах, как сообщают Adi Y. Weintraub, Hannah Gliner, Naama Marcus-Braun в своем обзоре литературы от 2020 г. По данным этих авторов, риск возникновения ПТО у женщин, имеющих двоих детей, в 8,4 раза превышает риск среди нерожавших пациенток. Наложение акушерских щипцов также повышает риск развития ПТО [4].

О роли операции кесарева сечения в формировании впоследствии пролапса органов малого таза известны довольно противоречивые данные. A. Leijonhufvud с соавт. в своем исследовании различной литературы о способах родоразрешения и возникновении генитального пролапса от 2011 г. сообщают, что кесарево сечение предупреждает риск возникновения ПТО и рекомендовано пациенткам с наличием других факторов риска [6]. В то же время F. M. Tineke и соавт. в своей научной работе сообщают, что, по данным двух исследований, связь между проведением кесарева сечения и возможностью возникновения ПТО отсутствует, а также существует исследование, доказывающее, что кесарево сечение способно вызвать формирование пролапса у пациентки в отдаленном послеоперационном периоде [7].

Гистерэктомия в анамнезе также способна приводить к пролапсу органов малого таза в будущем. Хирургические вмешательства, по мнению многих авторов, представляют собой значительный фактор риска рецидива пролапса, даже если первичная операция была проведена по поводу ПТО [7]. По данным Daniel Altman, Christian Falconer, Sven Cnattingius, Fredrik Granath, было проведено исследование, участницами которого стали 160 000 женщин после гистерэктомии, среди которых риск возникновения пролапса органов малого таза составил 3,2% по сравнению с контрольной группой. Общий коэффициент риска ПТО после гистерэктомии по сравнению с группой пациенток, которым данная операция не проводилась, составил 1,7, причем наибольший риск был выявлен у женщин, перенесших влагалищную гистерэктомию [8].

После наступления менопаузы риск развития пролапса органов малого таза увеличивается главным образом из-за физиологической гипоестрогении, которая приводит к изменению состава и прочности коллагеновых волокон.

Установлено, что в патогенезе ПТО играет роль не только снижение уровня эстрогенов в крови, но и уменьшение экспрессии эстрогеновых рецепторов в тканях. Наиболее важные места расположения рецепторов к эстрогенам: стенки влагалища, мышца, поднимающая задний проход, маточно-крестцовые и кардинальные связки [4].

Ученые из Польши — Monika Zbucka-Kretowska, Naama Marcus-Braun и соавт. в своем исследовании от 2011 г. представили информацию о нарушении соотношения альфа- и бета-рецепторов эстрогенов у женщин, страдающих ПТО. У пациенток в постменопаузе с подтвержденным диагнозом пролапса органов малого таза экспрессия альфа-рецепторов была снижена в 1,5-2,5 раза. Необходимо более детально изучить эту область, так как исследований на данную тему в настоящее время проведено недостаточно [9].

Как отмечают в своей работе Д. М. Лукьянова, С. Т. Смольнова, Л. В. Адамян, важным предиктором ПТО выступают системные нарушения синтеза компонентов соединительной ткани, проявляющиеся гипермобильностью суставов, возникновением грыж различной локализации, сколиозом, плоскостопием, варикозной болезнью.

Основные генетические аспекты возникновения ПТО представлены нарушениями экспрессии генов основных соединительнотканых белков: коллагенов I и III типов, широко распространенных в стенках органов малого таза, фибулина-5, обеспечивающего эластичность кожи, упругость стенок сосудов и эластические свойства фасций, и фермента лизилоксидазы, катализирующего процессы посттрансляционных изменений коллагена и эластина.

Важную роль в патогенезе ПТО играет повышение экспрессии матричных металлопротеиназ, разрушающих коллаген, в круглых и крестцово-маточных связках. Также соединительная ткань при генитальном пролапсе подвергается неблагоприятному воздействию активных форм кислорода, что происходит из-за нарушения синтеза антиоксидантных ферментов — N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2) и глутатион-S-трансферазы T1 (GSTT1), M1 (GSTM1) и P1 (GSTP1).

Снижение экспрессии гена трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) вызывает нарушение пролиферативных процессов в соединительной ткани, что приводит к ее дистрофии и нарушению эластических свойств [10].

Основной патогенетический механизм возникновения ПТО — нарушение взаимодействий между мышечным и соединительнотканым компонентом тазового дна. Нормальное пространственное положение органов малого таза достигается действием мышцы, поднимающей задний проход, и связочного аппарата, обеспечивающего прикрепление органов к стенкам таза. Когда мышца повреждена или ослаблена, ее волокна формируют отверстие, благодаря которому тазовые органы опускаются, и одна или две стенки влагалища выступают через отверстие в мышце. Уровень расположения девственной плевы является своеобразным ориентиром, демонстрирующим, где заканчивается действие мышцы, поднимающей задний проход. Когда стенки влагалища опускаются ниже данного уровня, они оказываются в области перепада между атмосферным и внутрибрюшным давлением, что

заставляет органы двигаться в нисходящем направлении и создает аномальные нагрузки на связочный аппарат малого таза. Исследователь из США J. O. L. DeLancey в своей научной статье (2016 г.) отмечает, что подобное явление может встречаться и при изолированной несостоятельности связочного аппарата, без повреждения мышцы, поднимающей задний проход [11].

При пролапсе органов малого таза одними из первых появляются местные симптомы со стороны влагалища: ощущение давления или наличия инородного тела, протрузии. Также возможны выделения при изъязвлении выступающей стенки влагалища. Со стороны мочевых путей возможны как недержание мочи (в том числе и императивное), постоянное подтекание мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, так и затруднение мочеиспускания и необходимость в мануальной помощи. Среди расстройств желудочно-кишечного тракта при ПТО отмечаются недержание кала и газов, неполное опорожнение кишечника, склонность к запорам.

Как отмечают в своих методических рекомендациях М. Ю. Гвоздев, Н. В. Тупикина, Г. Р. Касян, Д. Ю. Пушкар, частым проявлением ПТО может являться и сексуальная дисфункция. Диспареуния и потеря вагинальной чувствительности часто сопровождают данное заболевание и вынуждают пациенток обращаться к профильным специалистам [12].

При подозрении на пролапс необходимо провести обследование органов малого таза, чтобы в полной мере охарактеризовать место и степень пролапса. Состояние влагалища и промежности оценивается во время выполнения пациенткой маневра Вальсальвы. Затем вставляется зеркало, чтобы визуализировать шейку матки, и измеряется длина влагалища. Маневр Вальсальвы снова выполняется, и зеркало медленно удаляется. Далее исследуются передняя и задняя стенки влагалища. Могут быть проведены измерения и с использованием системы количественной оценки ПТО или системы классификации Бадена — Уокера установлена степень пролапса.

Ректальное исследование должно выполняться для оценки тонуса сфинктера. Если выпадение прямой кишки не отмечается или если наблюдаемое выпадение не коррелирует с симптомами пациентки, она также должна быть осмотрена в положении стоя, напряженном положении.

Необходимость проведения дополнительной оценки зависит от симптомов заболевания, стадии пролапса и предлагаемого плана лечения. До половины женщин, перенесших операцию по поводу ПТО, могут испытывать *de novo* стрессовое недержание мочи, вызванное ее недержанием в уретре [13]. В случаях рецидивирующего ПТО может быть полезна проктография (ПГ) дефекации или динамическая магнитно-резонансная томография таза [14].

Кроме того, диагностировать данную патологию помогают инструментальные методы. Диагностика выполняется с помощью трансабдоминальной ультрасонографии, где используются брюшные матричные преобразователи, расположенные в среднесагиттальной ориентации на промежности. ПГ дефекации была золотым стандартом в исследовании дефекационных симптомов, но ультразвуковое

исследование (УЗИ) лучше переносится, экономически выгоднее и может заменить рентгенологические методы при первоначальном исследовании этих женщин [15].

Прямая визуализация леватора заднего прохода облегчается 3D/4D УЗИ, которое занимает не более 10 минут и не требует никакой подготовки. В результате появилась возможность определить вероятность рецидива после традиционной реконструктивной хирургии, что позволило лучше консультировать пациентов и планировать оперативное вмешательство. УЗИ должно содержать информацию о степени пролапса органа (например, цистоцеле на 2,7 см ниже лобкового симфиза), целостности леватора (например, полное правостороннее отклонение леватора) и растяжимости (например, умеренное растяжение до 33 см²). Следует уточнить наличие и состояние имплантатов [16].

Женщины с ПТО могут выбрать для себя метод лечения в зависимости от степени тяжести патологии — наблюдение, тренировки мышц тазового дна, использование pessaria или хирургическое вмешательство. Основной целью любого лечения является положительная динамика симптомов и снижение прогрессирования пролапса. Выбор лечения обусловлен предпочтениями пациенток, однако женщины с симптоматическим пролапсом должны быть осведомлены о том, что использование pessaria является действенным нехирургическим вариантом лечения [17].

Женщинам с бессимптомным пролапсом рекомендуется регулярное обследование у гинеколога. Пациентки могут не осознавать, что проявления непроизвольного мочеиспускания или дефекационной дисфункции связаны с пролапсом, поэтому врач должен подробно рассказать им, как проявляется данная патология.

Некоторые симптомы, связанные с ПТО, удается контролировать благодаря изменениям привычек и образа жизни пациентки. Например, расстройства дефекации могут быть скорректированы при помощи пищевых добавок с клетчаткой и использования осмотического слабительного. Упражнения для тазовых мышц, выполняемые самостоятельно или под профессиональным наблюдением, могут привести к уменьшению выраженности симптомов или замедлить прогрессирование ПТО. Имеются ограниченные данные о лечении или профилактике ПТО с помощью местного или системного применения эстрогенов [18].

Женщинам, рассматривающим варианты лечения ПТО, следует предложить вагинальный пессарий в качестве альтернативы хирургическому вмешательству. Применение pessaria должно быть рекомендовано пациенткам с симптомами, в будущем желающим забеременеть. Вагинальный пессарий является эффективным нехирургическим методом лечения ПТО, и две трети пациенток с ПТО изначально выбирают лечение с помощью pessaria, а до 77% из них продолжают использовать пессарий и через год лечения [19]. По возможности следует обучить пациенток менять пессарии самостоятельно. Если женщина не может удалить и заменить пессарий, необходимо регулярное наблюдение (например, каждые 3–4 месяца).

Давление на стенку влагалища со стороны пессария может привести к местной деваскуляризации или эро-

зии в 9% случаев. Профилактика данного состояния должна заключаться в снятии пессария на 2–4 недели и местном введении эстрогенов. Разрешение осложнения также может произойти без местной терапии эстрогенами. Если проблема не исчезнет, может потребоваться более частая смена пессария или другой пессарий [20]. Применение пессария может быть ограничено у пациенток с деменцией или тазовыми болями. Данный метод лечения требует неукоснительного исполнения всех поставленных инструкций по уходу или наблюдению, потому что в результате пренебрежения правилами могут возникнуть серьезные осложнения, такие как эрозия мочевого пузыря или прямой кишки.

Хирургическое вмешательство показано женщинам, которым ПТО приносит значимые физические неудобства, и в ситуациях, в которых консервативное лечение не принесло результата или же сама пациентка отказалась от консервативного лечения. Существуют различные доступы для хирургических операций в связи с ПТО, как абдоминальные, так и влагалищные. Выбор типа и пути хирургического вмешательства определяется локализацией и тяжестью пролапса, характером симптомов (например, наличие дисфункции мочевыводящих путей, кишечника или сексуальной дисфункции), общим состоянием пациентки, мнением хирурга и самой женщины [21].

Влагалищная гистерэктомия и влагалищное апикальное подвешивание с трансвагинальным восстановлением пролапса передней и задней стенки влагалища по мере необходимости являются эффективными методами лечения для большинства женщин с выпадением тазовых органов [22]. Восстановление естественных тканей влагалища выполняется без использования синтетической сетки или трансплантатов. Это операции с относительно низким риском, которые можно рассматривать как хирургические варианты для большинства женщин с первичным ПТО.

Влагалищное апикальное подвешивание следует выполнять во время гистерэктомии по поводу выпадения матки, чтобы снизить риск рецидива ПТО [23]. Данная операция включает в себя прикрепление верхушки влагалища к маточно-крестцовым или крестцово-остистым связкам. Укрепление маточно-крестцовых и крестцово-остистых связок является одинаково эффективными способами хирургического лечения ПТО со сравнимыми анатомическими, функциональными и неблагоприятными исходами. В исследовании «Operations and Pelvic Muscle Training in the Management of Apical Support Loss trial» показатель успешности хирургического вмешательства через 2 года составил 64,5% для фиксации маточно-крестцовой связки по сравнению с 63,1% для фиксации крестцово-остистой связки. Частота нежелательных последствий через 2 года наблюдения составила 16,5% для фиксации маточно-крестцовой связки по сравнению с 16,7% для фиксации крестцово-остистых связок [22]. Подвешивание маточно-крестцовой связки можно выполнить, прикрепив апикальную часть влагалища с двух сторон к ипсилатеральной маточно-крестцовой связке или апикальную часть влагалища к комплексу маточно-крестцовой связки, складывающемуся по средней линии. В качестве альтернативы можно использовать крестцово-остистую связку

для укрепления апикальной части влагалища. Для точки прикрепления обычно используется односторонняя фиксация правой крестцово-остистой связки во избежание расслоения толстой кишки.

Передняя кольпорафия — эффективное лечение большинства случаев выпадения передней стенки влагалища. Многие женщины с пролапсом передней стенки влагалища также имеют апикальное выпадение. Хирургическое вмешательство должно скорректировать апикальное выпадение и выпадение передней стенки влагалища. Восстановление апикальной части влагалища одновременно с восстановлением дефекта передней стенки влагалища снижает риск повторного хирургического вмешательства при ПТО [23]. Паравагинальные дефекты — это латеральные отслоения стенки влагалища от фасциальных уплотнений над мышцами, поднимающими задний проход. Диагностика паравагинальных дефектов при физикальном обследовании ненадежна [24]. Восстановление фиксации апикальной части влагалища может устранить большинство дефектов передней стенки влагалища, включая паравагинальные.

Лечение пролапса задней стенки влагалища традиционно выполняется посредством создания складки по средней линии фибромускулярной соединительной ткани задней стенки влагалища [24]. Восстановление следует проводить без напряжения мышц, поднимающих задний проход, поскольку это может привести к диспареунии в дальнейшем. Перинеоррафия, которая приводит к повторному прикреплению мышц промежности к ректовагинальной перегородке, может выполняться по мере необходимости при наличии дефекта промежности. Альтернативным методом восстановления задней стенки влагалища является site-specific repair, которое включает рассечение эпителия влагалища от подлежащей фиброзно-мышечной соединительной ткани и восстановление локализованных дефектов ткани с помощью швов. Палец часто помещают в прямую кишку и направляют кпереди для выявления различных дефектов ткани задней стенки влагалища.

Абдоминальная сакрокольпопексия — проверенная и эффективная операция для лечения ПТО [25]. Эта процедура включает в себя размещение синтетической сетки или биологического трансплантата от апикальной части влагалища до передней продольной связки крестца. Абдоминальную сакрокольпопексию рекомендуется проводить женщинам с укорочением влагалища, внутрибрюшной патологией или при наличии факторов риска рецидива ПТО (например, возраст моложе 60 лет, пролапс 3-й или 4-й стадии и индекс массы тела более 26). У женщин с повышенным риском осложнений, связанных с синтетическим сетчатым имплантатом (например, хроническое употребление стероидов, курение), можно рассмотреть сакрокольпопексию с использованием биологического трансплантата или альтернативы сакрокольпопексии. Исследования по оценке брюшной сакрокольпопексии с использованием биологических трансплантатов показывают противоречивые результаты. Абдоминальная сакрокольпопексия с ксенотрансплантатом дермы свиньи имела эффективность, аналогичную эффективности абдоминальной сакрокольпопексии с синтетической полипро-

пиленовой сеткой. Однако дермальный ксенотрансплантат свиньи, использованный в этом исследовании, в данное время на практике не применяется [26]. В исследовании, где оценивались 5-летние хирургические результаты абдоминальной сакрокольпопексии среди пациенток, которым рандомизированно была проведена имплантация полипропиленовой сетки или широкой трупной фасции, использование синтетической сетки привело к лучшему анатомическому излечению, чем использование трансплантатов широкой трупной фасции, — 93% (27 из 29) против 62% (18 из 29) [27]. Абдоминальная сакрокольпопексия с синтетической сеткой имеет меньший риск рецидива ПТО, но связана с большим количеством осложнений, чем восстановление апикальной части влагалища с использованием нативных тканей. Данные рандомизированных контролируемых исследований также показывают значительно большую вероятность анатомически успешного восстановления при абдоминальной сакрокольпопексии с сеткой по сравнению с восстановлением апикальной части влагалища нативной тканью. Послеоперационные осложнения, которые чаще всего встречаются после абдоминальной сакрокольпопексии с сеткой, включают толстокишечную непроходимость или непроходимость тонкой кишки (2,7% против 0,2%), тромбоэмболические явления (0,6% против 0,1%), а также осложнения, связанные с сеткой или наложением швов (4,2% против 0,04%) [28]. Кроме того, сакрокольпопексия с сеткой связана со значительной частотой повторных операций из-за осложнений, связанных с сетчатым имплантатом. Долгосрочное (например, 7-летнее) наблюдение за участницами исследования Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) показало, что расчетная частота осложнений, связанных с сеткой (эрозия во влагалище, висцеральные эрозии и крестцовый остит), составляла 10,5% со значительным количеством повторных операций [25]. Однако многие из исследований сакрокольпопексии CARE проводились с использованием сетки не 1-го типа, что могло увеличить частоту осложнений. Из-за осложнений, вызванных использованием мультифиламентной синтетической сетки и синтетической сетки с мелкими порами, в настоящее время в США используются синтетические сетки 1-го типа (моноволокна с большим размером пор).

Лечение пролапса задней стенки влагалища более эффективно, если оно выполняется через трансвагинальный доступ по сравнению с трансанальным. Результаты систематического обзора показывают, что по сравнению с трансанальным доступом пластика заднего влагалища приводит к меньшему количеству случаев рецидива пролапса [29].

Облитерирующие процедуры, которые сужают, укорачивают или полностью закрывают просвет влагалища, эффективны для лечения ПТО и должны рассматриваться в качестве хирургического лечения первой линии для женщин с серьезными сопутствующими заболеваниями, которые не настаивают на сохранении влагалища. Облитерирующие процедуры характеризуются высокими показателями объективного и субъективного улучшения состояния пациенток с ПТО (98% и 90% соответственно) и связаны с низким риском рецидива. Поскольку облите-

рирующие хирургические процедуры могут выполняться под местной или региональной анестезией, они являются подходящими для лечения ПТО у женщин с серьезными сопутствующими заболеваниями, которые исключают общую анестезию или длительные хирургические вмешательства (кардиологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких или эпизоды тромбоэмболии в анамнезе). Кроме того, облитерирующие процедуры связаны с низкими показателями осложнений, госпитализаций в отделения интенсивной терапии и смертности (6,8%, 2,8% и 0,15% соответственно) [30]. В многоцентровом проспективном исследовании W. S. von Pechmann, M. Mutone, J. Fyffe, D. S. Hale с участием пожилых женщин (средний возраст 79 лет), перенесших облитерирующую пластику ПТО, 95% пациенток (125 из 132) сообщили, что удовлетворены или очень довольны результатами процедуры через 1 год после операции. Среди женщин, опрошенных более чем через год после облитерирующего лечения пролапса, только 9% (3 из 32) сообщили, что сожалеют о проведении процедуры [19].

ПТО — довольно распространенная патология в наше время. Частота операций при ПТО колеблется от 1,5 до 1,8 на 1000 женщин в год, достигая максимума среди пациенток в возрасте 60–69 лет. Субъективный успех послеоперационного периода следует определять как отсутствие выпадения влагалища [31].

Понимание роли мышц и связочного аппарата в укреплении тазового дна позволяет клиницистам определить конкретную травму, вызывающую пролапс тазовых органов, и начать ее лечение соответствующим образом. Однако причины ослабления поддерживающего аппарата тазового дна до сих пор до конца не изучены и большинство предполагаемых причин устанавливают исходя из имеющихся факторов риска. Очевидно существование значимой генетической основы для ПТО. Выявление генов, ответственных за качество коллагена, позволит консультировать женщин с высоким риском развития ПТО относительно возможных профилактических мер, включая физиотерапию, избегание тяжелых физических нагрузок и даже рекомендовать плановое кесарево сечение.

Гипоэстрогения, особенно у женщин в постменопаузе, играет значительную роль в развитии ПТО. Продолжающиеся исследования, изучающие роль рецепторов эстрогена и изменения соотношений между типами этих рецепторов, могут привести к разработке новых препаратов для восстановления поврежденных волокон коллагена, предотвращения или даже обратного развития ПТО. Несмотря на многочисленные научные работы и различные публикации, на сегодняшний день нет единого мнения об этиологии ПТО. Именно поэтому необходимо проводить многоцентровые клинические исследования с целью дальнейшей разработки клинических рекомендаций и поиска новых способов лечения данной патологии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Сейкина В. А., Жаркин Н. А., Бурова Н. А., Прохвятилов С. А. Проплап тазовых органов у женщин. Современные методы коррекции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017; 4 (64): 8–12.
[Seykina V. A., Zharkin N. A., Burova N. A., Prokhvatilov S. A. Pelvic organ prolapse in women. Modern methods of correction // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017; 4 (64): 8–12.]
2. Дикке Г. Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение пролапса гениталий // Главный врач Юга России. 2017; 1 (53): 21–25.
[Dikke G. B. Early diagnosis and conservative treatment of genital prolapse // Glavnyy vrach Yuga Rossii. 2017; 1 (53): 21–25.]
3. Савельева Г. М. Гинекология / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
[Savel'yeva G. M. Gynecology / Pod red. G. M. Savel'yevoy, G. T. Sukhikh, V. N. Serova, V. Ye. Radzinskogo, I. B. Manukhina. M.: GEOTAR-Media, 2017. P. 1008.]
4. Weintraub A. Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse // Int Braz J Urol. 2020; 46 (1): 5–14. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581.
5. Saei Ghare Naz M., Ramezani Tehrani F., Behroozji-Lak T., Mohammadzadeh F., Kholosi Badr F., Ozgoli G. Polycystic Ovary Syndrome and Pelvic Floor Dysfunction: A Narrative Review // Res Rep Urol. 2020; 12: 179–185. Published 2020 May 7. DOI: 10.2147/RRU.S249611.
6. Leijonhufvud A., Lundholm C., Cnattingius S., Granath F., Andolf E., Altman D. Risks of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse surgery in relation to mode of childbirth // Am J Obstet Gynecol. 2011; 204: 70–70.
7. Vergeldt T. F., Weemhoff M., Int'Hout J., Kluivers K. B. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review // Int Urogynecol J. 2015; 26 (11): 1559–1573. DOI: 10.1007/s00192-015-2695-8.
8. Altman D., Falconer C., Cnattingius S., Granath F. Pelvic organ prolapse surgery following hysterectomy on benign indications // Am J Obstet Gynecol. 2008; 198 (5): 572–576. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.01.012.
9. Zbucka-Kretowska M., Marcus-Braun N., Eboue C., Abeguile G., Wolczynski S., Kottler M. L., von Theobald P. Expression of estrogen receptors in the pelvic floor of pre- and post-menopausal women presenting pelvic organ prolapse // Folia Histochem Cytobiol. 2011; 49 (3): 521–527. DOI: 10.5603/fhc.2011.0073.
10. Лукьянова Д. М., Смольнова С. Т., Адамян Л. В. Современные молекулярно-генетические и биохимические предикторы генитального пролапса (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2016; 22 (4): 8–12. <https://doi.org/10.17116/repro20162248-12>.
[Luk'yanova D. M., Smol'nova S. T., Adamyan L. V. Modern molecular genetic and biochemical predictors of genital prolapse (literature review) // Problemy reprodukcii. 2016; 22 (4): 8–12. <https://doi.org/10.17116/repro20162248-12>.]
11. De Lancey J. O. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? // Curr Opin Obstet Gynecol. 2016; 28 (5): 420–429. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000312.
12. Гвоздев М. Ю., Тупикина Н. В., Касян Г. Р., Пушкар' Д. Ю. Проплап тазовых органов в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации № 3. М., 2016. 58 с.
[Gvozdev M. Yu., Tupikina N. V., Kasyan G. R., Pushkar' D. Yu. Pelvic organ prolapse in the clinical practice of a urologist. Methodical recommendations № 3. M., 2016. P. 58.]
13. Wei J. T., Nygaard I., Richter H. E., Nager C. W., Barber M. D., Kenton K., Amundsen C. L., Schaffer J., Meikle S. F., Spino C. Pelvic Floor Disorders Network. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair // N Engl J Med. 2012; 366 (25): 2358–2367. DOI: 10.1056/NEJMoa1111967. PMID: 22716974; PMCID: PMC3433843.

14. Iglesia C. B., Smithling K. R. Pelvic Organ Prolapse // Am Fam Physician. 2017; 96 (3): 179-185. PMID: 28762694.
15. Dietz H. P., Beer-Gabel M. Ultrasound in the investigation of posterior compartment vaginal prolapse and obstructed defecation // Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40 (1): 14-27. DOI: 10.1002/uog.10131. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22045564.
16. Dietz H. P. Pelvic organ prolapse — a review // Aust Fam Physician. 2015; 44 (7): 446-452. PMID: 26590487.
17. Committee on Practice Bulletins — Gynecology and the American Urogynecologic Society. Practice Bulletin No. 176: Pelvic Organ Prolapse // Obstet Gynecol. 2017; 129 (4): e56-e72. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002016. PMID: 28333818.
18. Ismail S. I., Bain C., Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev. 2010; (9): CD007063. DOI: 10.1002/14651858.CD007063.pub2. PMID: 20824855.
19. Pelvic Organ Prolapse: ACOG Practice Bulletin, Number 214 // Obstet Gynecol. 2019; 134 (5): e126-e142. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003519. PMID: 31651832.
20. Robert M., Schulz J. A., Harvey M. A. UROGYNAECOLOGY COMMITTEE. Technical update on pessary use // J Obstet Gynaecol Can. 2013; 35 (7): 664-674. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30888-4. PMID: 23876646.
21. Maher C., Feiner B., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Marjoribanks J. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse // Cochrane Database Syst Rev. 2016; 2 (2): CD012079. DOI: 10.1002/14651858.CD012079. PMID: 26858090; PMCID: PMC6489145.
22. Barber M. D., Brubaker L., Burgio K. L., Richter H. E., Nygaard I., Weidner A. C., Menefee S. A., Lukacz E. S., Norton P., Schaffer J., Nguyen J. N., Borello-France D., Goode P. S., Jakus-Waldman S., Spino C., Warren L. K., Gantz M. G., Meikle S. F. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial // JAMA. 2014; 311 (10): 1023-1034. DOI: 10.1001/jama.2014.1719. Erratum in: JAMA. 2015; 313 (22): 2287. PMID: 24618964; PMCID: PMC4083455.
23. Eilber K. S., Alperin M., Khan A., Wu N., Pashos C. L., Clemens J. Q., Anger J. T. Outcomes of vaginal prolapse surgery among female Medicare beneficiaries: the role of apical support // Obstet Gynecol. 2013; 122 (5): 981-987. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a8a5e4. PMID: 24104778; PMCID: PMC3857933.
24. Larson K. A., Luo J., Guire K. E., Chen L., Ashton-Miller J. A., DeLancey J. O. 3D analysis of cystoceles using magnetic resonance imaging assessing mid-line, paravaginal, and apical defects // Int Urogynecol J. 2012; 23 (3): 285-293. DOI: 10.1007/s00192-011-1586-x. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22068322; PMCID: PMC3593601.
25. Nygaard I., Brubaker L., Zyczynski H. M., Cundiff G., Richter H., Gantz M., Fine P., Menefee S., Ridgeway B., Visco A., Warren L. K., Zhang M., Meikle S. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse // JAMA. 2013; 309 (19): 2016-2024. DOI: 10.1001/jama.2013.4919. Erratum in: JAMA. 2013; 310 (10): 1076. PMID: 23677313; PMCID: PMC3747840.
26. Culligan P. J., Salamon C., Priestley J. L., Shariati A. Porcine dermis compared with polypropylene mesh for laparoscopic sacrocolpopexy: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. 2013; 121 (1): 143-151. DOI: 10.1097/aog.0b013e31827558dc. PMID: 23262939.
27. Tate S. B., Blackwell L., Lorenz D. J., Steptoe M. M., Culligan P. J. Randomized trial of fascia lata and polypropylene mesh for abdominal sacrocolpopexy: 5-year follow-up // Int Urogynecol J. 2011; 22 (2): 137-143. DOI: 10.1007/s00192-010-1249-3. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20798922.
28. Siddiqui N. Y., Grimes C. L., Casiano E. R., Abed H. T., Jeppson P. C., Olivera C. K., Sanses T. V., Steinberg A. C., South M. M., Balk E. M., Sung V. W. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Mesh sacrocolpopexy compared with native tissue vaginal repair: a systematic review and meta-analysis // Obstet Gynecol. 2015; 125 (1): 44-55. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000570. PMID: 25560102; PMCID: PMC4352548.
29. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women // Cochrane Database Syst Rev. 2013; (4): CD004014. DOI: 10.1002/14651858.CD004014.pub5. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 30;11:CD004014. PMID: 23633316.
30. Mueller M. G., Ellimootil C., Abernethy M. G., Mueller E. R., Hohmann S., Kenton K. Colpocleisis: a safe, minimally invasive option for pelvic organ prolapse // Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2015; 21 (1): 30-33. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000114. PMID: 25185616.
31. Barber M. D., Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse // Int Urogynecol J. 2013; 24 (11): 1783-1790. DOI: 10.1007/s00192-013-2169-9. PMID: 24142054.

Сведения об авторах:

Хашукова Асият Зулчифовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; azk05@mail.ru

Кузнецова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; doctor_olja1973@mail.ru

Оверко Алексей Вячеславович, студент лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; arabakor@gmail.com

Дмитрашко Татьяна Евгеньевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; врач акушер-гинеколог РГНКС ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; lesnoy_elf@list.ru

Information about the authors:

Asiyat Z. Hashukoeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru

Olga V. Kuznetsova, MD, Associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; doctor_olja1973@mail.ru

Aleksey V. Overko, student at the medical faculty of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; arabakor@gmail.com

Tatiana E. Dmitrashko, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; obstetrician gynecologist at the Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russia; lesnoy_elf@list.ru

Диагностика и современные методы лечения вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе

К. Р. Бахтияров^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7114-4050, doctorbah@mail.ru

Р. А. Чилова¹, ORCID: 0000-0001-6331-3109, rtchilova@gmail.com

Ш. Ш. Сардарова¹, ORCID: 0000-0002-1550-6448, shahana.97@mail.ru

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

² ООО «ССМЦ»; 107120, Россия, Москва, ул. Сергея Радонежского, д. 5/2, стр. 1

Резюме. Статья посвящена изучению современных методов диагностики и лечения доброкачественных заболеваний вульвы и влагалища у женщин постменопаузального возраста. Проведен анализ этиологии, клинической картины, методов диагностики и лечения вульвовагинальной атрофии как наиболее часто встречающегося доброкачественного заболевания вульвы и влагалища в постменопаузе. Установлено, что основным фактор, приводящий к вульвовагинальной атрофии, — климактерический гормональный дисбаланс с постепенно нарастающим дефицитом эстрогенов. Женщины в постменопаузе отмечают такие признаки вульвовагинальной атрофии, как сухость влагалища, жжение и зуд, диспареуния, повышенная чувствительность к инфекционным болезням органов малого таза, что существенно усугубляет плохое самочувствие и отрицательное влияние на общее и сексуальное качество жизни. Диагностика вульвовагинальной атрофии основывается на данных осмотра, лабораторных и инструментальных исследованиях. Основная терапевтическая цель при лечении вульвовагинальной атрофии — облегчение симптомов и восстановление среды влагалища до здорового пременопаузального состояния. Золотым стандартом лечения вульвовагинальной атрофии является местная и системная терапия эстрогенами. Препараты заместительной гормональной терапии содействуют увеличению пролиферативных процессов, улучшению кровоснабжения, стремительной нормализации микрофлоры влагалища и могут назначаться с лечебной и профилактической целью. Для лечения вульвовагинальной атрофии у женщин, которым противопоказаны препараты эстрогена, используют селективные модуляторы рецепторов эстрогена. Препараты этой группы — оспемифен и ласофоксифен способствуют облегчению симптомов атрофии влагалища и диспареунии, улучшению вагинального эпителия и pH влагалища. Также при маловыраженных симптомах улучшение состояния наступает при использовании негормональных вагинальных лубрикантов. Кроме того, существуют экспериментальные варианты вульвовагинального омоложения у женщин с симптомами, которым не подходят или которые не переносят местной или системной терапии эстрогенами: инъекции богатой тромбоцитами плазмы, гиалуроновая кислота или жировые имплантаты, фракционный лазер на диоксиде углерода, диодный лазер и монополярные радиочастотные устройства, вагинопластика. **Ключевые слова:** доброкачественные заболевания, вульва, влагалище, постменопауза, диагностика, лечение, атрофический вагинит.

Для цитирования: Бахтияров К. Р., Чилова Р. А., Сардарова Ш. Ш. Диагностика и современные методы лечения вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 17-21. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.002

Vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: diagnosis and modern-day treatments

Kamil R. Bahtiyarov^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7114-4050, doctorbah@mail.ru

Raisa A. Chilova¹, ORCID: 0000-0001-6331-3109, rtchilova@gmail.com

Shakhana Sh. Sardarova¹, ORCID: 0000-0002-1550-6448, shahana.97@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

² Family Medical Centers Network LLC; 5/2 b. 1 Sergiy Radonezhsky str., Moscow, 107120, Russia

Abstract. The article is devoted to the study of modern methods of diagnosis and treatment of benign diseases of the vulva and vagina in postmenopausal women. The analysis of the etiology, clinical picture, methods of diagnosis and treatment of vulvovaginal atrophy, as the most common benign disease of the vulva and vagina in postmenopausal women, has been carried out. It has been established that the main factor leading to vulvovaginal atrophy in postmenopausal women is climacteric hormonal imbalance with a gradually increasing estrogen deficiency. Postmenopausal women note such signs of vulvovaginal atrophy as vaginal dryness, burning and itching, dyspareunia, hypersensitivity to infectious diseases of the pelvic organs, which significantly aggravates the state of health, a negative effect on the general and sexual quality of life. Diagnosis of vulvovaginal atrophy is based on examination data, laboratory and instrumental studies. The main therapeutic goal in the treatment of vulvovaginal atrophy is to relieve symptoms and restore the vaginal environment to a healthy

premenopausal state. The «gold standard» for the treatment of vulvovaginal atrophy is local and systemic estrogen therapy. HRT drugs contribute to an increase in proliferative processes, an improvement in blood supply, a rapid normalization of the vaginal microflora and can be prescribed for therapeutic and prophylactic purposes. For the treatment of vulvovaginal atrophy in women for whom estrogen preparations are contraindicated, selective estrogen receptor modulators are used. The drugs in this group, ospemifen and lasofoxifene, help to alleviate the symptoms of vaginal atrophy and dyspareunia, improve vaginal epithelium and vaginal pH. Also, with mild symptoms, an improvement in the condition occurs with the use of non-hormonal vaginal lubricants. In addition, there are experimental options for vulvovaginal rejuvenation in women with symptoms that do not fit or tolerate local or systemic estrogen therapy: platelet-rich plasma injections, hyaluronic acid or fat implants, fractional carbon dioxide laser, diode laser and monopolar radiofrequency devices, vaginoplasty. **Keywords:** benign diseases, vulva, vagina, postmenopause, diagnosis, treatment, atrophic vaginitis.

For citation: Bahtiyarov K. R., Chilova R. A., Sardarova Sh. Sh. Vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: diagnosis and modern-day treatments // *Lechaschi Vrach.* 2021; 12 (24): 17-21. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.002

В современном обществе неуклонно растет интерес к проблемам здоровья и социальной адаптации женщин постменопаузального возраста в связи с возросшей численностью женского населения, переступившего рубеж менопаузы. Одним из осложнений физиологического течения постменопаузы является развитие метаболических нарушений инволюционного характера в половой системе, а именно в шейке матки, влагалище и вульве [23].

Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища занимают важное место в структуре гинекологической патологии. Данные болезни диагностируются в абсолютно всех возрастных группах (от детской до постменопаузальной) [12]. Среди доброкачественных болезней вульвы особенное значение имеют неопухолевые поражения, называвшиеся прежде хроническими дистрофическими болезнями. Риск их малигнизации колеблется от 10% до 35% [25]. Болезни влагалища и вульвы малосимптомны, что предполагает конкретные трудности их определения [26]. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний вульвы и влагалища представляют большой интерес для акушера-гинеколога.

В данном исследовании проведен анализ современных методов диагностики и лечения наиболее часто встречающегося доброкачественного заболевания вульвы и влагалища у женщин в постменопаузе — атрофического вагинита.

Атрофический кольпит (вагинит) имеет множество синонимов, которые отражают его сущность. В медицинской литературе можно встретить такие определения, как возрастной, постменопаузальный, старческий, сенильный кольпит (вагинит), вульвовагинальная атрофия (ВВА) [1]. В основе заболевания лежит климактерический гормональный дисбаланс с постепенно нарастающим дефицитом эстрогенов. Это приводит к атрофическим изменениям тканей женских половых органов, истончению эпителия влагалища [17]. Дегенеративные изменения сопровождаются воспалительными явлениями и нарушениями микрофлоры влагалищной среды. У женщин появляется множество жалоб: болезнь принимает хроническое течение, постепенно прогрессирует, грозит серьезными осложнениями [15].

Основной фактор, приводящий к заболеванию, — снижение уровня эстрогенов в крови. Данное явление может быть обусловлено непосредственным старением женщины либо медицинским вмешательством (удалением яичников или их облучением в связи со злокачественным перерождением) [24].

Около 15% женщин в перименопаузе и 40-57% — в постменопаузе отмечают такие признаки ВВА, как сухость влагалища (27-55%), жжение и зуд (18%), диспареуния (33-41%),

повышенная чувствительность к инфекционным болезням органов малого таза — 6-8%, что существенно ухудшает самочувствие, отрицательно влияет на общее и сексуальное качество жизни [3]. У 41% женщин в возрасте 50-79 лет есть хотя бы один из признаков ВВА [6].

Диагностирование атрофического вагинита основывается на данных осмотра, лабораторных и инструментальных исследованиях. Инструментально-лабораторная диагностика содержит:

- установление вагинального pH (более 5,0);
- установление индекса созревания вагинального эпителия (возникновение базальных и парабазальных клеток);
- мазок по Папаниколу (РАР-тест);
- микробиологическое изучение вагинального содержимого — сокращение титра либо отсутствие лактобацилл, умеренное увеличение титра условно-патогенной микрофлоры (УПМ);
- микробиоценоз влагалища при исследовании методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) — преобладание УПМ, в большей степени анаэробной микрофлоры, сокращение числа лактобактерий;
- кольпоскопия: трофический эпителий и тонкие, бледные и просто петехиальные кровоизлияния;
- УЗИ органов малого таза;
- индекс вагинального здоровья от 1 вплоть до 5 [9].

Также в рамках обследования необходимо составить подробный анамнез пациентки с подозрением на ВВА для выявления возможных причин, в том числе воздействия раздражителей (лубрикантов, гигиенических гелей, мыла, спермицидов), применения антиэстрогенных препаратов, расширенной овариэктомии или химиотерапии [15].

Лечение пациенток с ВВА представляет собой сложную, длительную и трудоемкую задачу. Основная терапевтическая цель при лечении ВВА — облегчение симптомов и восстановление среды влагалища до здорового пременопаузального состояния. Однако, несмотря на высокую распространенность и негативное влияние на качество жизни, пациенты поздно обращаются за помощью, вовремя не диагностируют и не лечат данную патологию. Гинекологи должны заранее начать открытое обсуждение с пациентками урогенитальных симптомов. Лечение следует начинать, как только возникает ВВА, и его следует продолжать в течение долгого времени. Поскольку существует множество вариантов лечения, терапию следует подбирать индивидуально [12].

Локальный уход за пораженной областью и избегание действия потенциальных раздражителей могут повысить качество жизни. Изредка значительное улучшение состояния наступает при отказе от использования неспеци-

фических моющих средств, излишнего мытья, приема лекарств, местной антикандиозной терапии и лубрикатов. Например, 2%-й лидокаиновый гель — безопасный и не раздражающий местный анестетик, который может избавить от дискомфорта [17].

Согласно общепринятым международным стандартам, рекомендациями первой линии для лечения легких и умеренных проявлений ВВА являются негормональные вагинальные лубриканты, которые следует использовать перед половым актом, и увлажняющие влагалищные средства длительного действия, которые используются регулярно (несколько раз в неделю) [27].

Этот вариант лечения также рекомендуется женщинам, для которых недопустимо применение вагинальных препаратов эстрогена. Смазочные материалы обеспечивают кратковременное облегчение от сухости влагалища и дискомфорта во время полового акта [20].

Увлажняющие средства для влагалища обладают длительным эффектом, снимая симптомы ВВА, усиливая увлажнение слизистой оболочки влагалища и снижая pH. Эти препараты назначаются на регулярной основе: ежедневно или каждые 2–3 дня, в зависимости от степени симптомов. Согласно Chen и соавт., использование вагинального геля с гиалуроновой кислотой каждые 3 дня вызывает улучшение симптомов сухости влагалища, что сравнимо с эффектом местной терапии эстрогенами. При выборе лубрикантов и увлажняющих средств важно, чтобы продукт был похож на вагинальный секрет по осмоляльности, pH и составу [3].

Учитывая причину (гипоэстрогенизм) и патогенез развития ВВА, золотым стандартом для лечения этого состояния будет терапия эстрогенами. Однако большинство врачей и научных обществ называют это лечение второй линией после увлажняющих кремов и лубрикантов. Восполнение дефицита эстрогенов может осуществляться гормональными препаратами системного и местного действия, а также препаратами растительного происхождения. Согласно последним клиническим руководствам по ведению пациентов с ВВА, системное или местное применение фармакологических препаратов эстрогенов в достаточной степени и быстро улучшает индекс созревания и толщину слизистой оболочки влагалища, снижает pH влагалища, увеличивает индекс созревания влагалища и устраняет симптомы ВВА [4].

Исследования показали, что системная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) устраняет симптомы атрофии влагалища в 75% случаев, а местная терапия — в 80–90% случаев.

Системная ЗГТ назначается при сочетании признаков урогенитальной атрофии с другими симптомами климактерического синдрома, а также для профилактики и лечения поздних проявлений синдрома и его осложнений [5].

К местной ЗГТ относят препараты, содержащие эстрадиол, а также эстриол (Эстрожель, Дивигель). Местная терапия эстрогенами предпочтительна при наличии изолированных урогенитальных нарушений; пациентки должны быть проинформированы о том, что эффект достигается через 1–3 месяца местной терапии эстрогенами и что они должны иметь возможность выбрать лекарство, которое они считают наиболее подходящим для них [7].

По данным североамериканского климактерического сообщества, при применении вагинальных препаратов эстрогена в низких дозах (Эстрофем и Эстромакс) происходит уменьшение складок влагалища, увеличение коли-

чества лактобацилл, улучшение состояния эпителия влагалища и др. [14].

Наиболее часто используемой формой местной терапии эстрогенами являются вагинальные кремы на основе конъюгированных конских эстрогенов и эстрадиола 17 β ; они обеспечивают хороший увлажняющий эффект. Однако количество вводимого крема может варьировать, превышая рекомендуемую суточную дозу, что особенно нежелательно для пациентов из группы высокого риска [16].

Если требуется более контролируемое дозирование эстрогена, препаратом выбора могут быть вагинальные таблетки, содержащие 10 мг эстрадиола. В течение первых 2 недель применения рекомендуется ежедневное употребление вышеуказанных групп препаратов с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе два-три раза в неделю.

Вагинальные кольца с замедленным высвобождением эстрадиола предпочтительны для женщин, для которых неприемлемо ежедневное употребление лекарств. Вагинальные кольца вводятся на срок до 90 дней и могут быть установлены и удалены пациенткой самостоятельно. Однако в зависимости от суточной дозы эстрогенов такие системы могут облегчить не только урогенитальные симптомы, но и вазомоторные проявления климактерического синдрома. Не рекомендуется использование вагинальных колец женщинам с опущением половых органов [8].

При применении местных и системных препаратов эстрогена необходимо помнить о побочных действиях, связанных с системной адсорбцией, и тщательно оценивать риски развития осложнений. Избыточный уровень эстрогена у женщин в постменопаузе связан с повышенным риском сердечных заболеваний, рака груди, тромбоэмболических осложнений и цереброваскулярных заболеваний. Следует отдавать предпочтение низким дозам местных эстрогенов, особенно если терапия назначается пожилым пациенткам [10].

Несмотря на огромное количество положительных сведений, отмечающих улучшение состояния влагалища и сексуальной функции с помощью эстрогенов и увлажняющих средств, данные из статьи С. М. Mitchell и соавт. вызывают разногласия, поскольку они не показали преимуществ при сравнении с плацебо. Данное исследование проводилось на однородной популяции пациентов, в отличие от других, ограничивающих включение в исследование женщин с высоким вагинальным pH, в данном случае были включены все женщины в постменопаузе с симптомами умеренной или тяжелой ВВА [7].

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM) — еще один вариант лечения ВВА у женщин, которым препараты эстрогена противопоказаны. SERM структурно различаются и взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами эстрогенов в органах-мишенях как агонисты или антагонисты эстрогенов [20].

В 2013 г. препарат этой группы (оспемифен) был одобрен для использования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и сейчас успешно применяется в США и Европе. В литературе уже накоплено достаточно сообщений об использовании перорального оспемифена [13].

Сравнимый эффект с вагинальными эстрогенами был отмечен в отношении облегчения симптомов атрофии влагалища и диспареунии, улучшения вагинального эпителия и pH влагалища. Результаты исследований с оспемифеном (не зарегистрирован к применению в России) показывают

значительное увеличение процента поверхностных клеток вагинального эпителия и уменьшение процента парабазальных клеток и снижение pH влагалища [1].

Ласофоксифен — это новый SERM третьего поколения, который связывается с обоими типами рецепторов эстрогена и в настоящее время не одобрен для использования FDA, а также не зарегистрирован в России. Ласофоксифен оказывает выраженное положительное влияние на состояние вагинального эпителия и pH, а также облегчает основные симптомы ВВА по сравнению с плацебо [16].

Экспериментальные варианты вульвовагинального омоложения у женщин с симптомами, которые не подходят или не переносят местной или системной терапии эстрогенами, включают:

- 1) инъекции богатой тромбоцитами плазмы (PRP);
- 2) гиалуроновую кислоту или жировые имплантаты (липофилинг больших половых губ);
- 3) фракционный лазер на диоксиде углерода, неабляционный эрбиевый лазер: YAG-лазер, диодный лазер и монополярные радиочастотные устройства;
- 4) вагинальную хирургию (вагинопластику).

Оптимальные режимы, эффективность и безопасность этих процедур еще не определены.

Богатая тромбоцитами плазма (PRP) представляет собой повышенную концентрацию аутологических тромбоцитов, взвешенных в небольшом количестве плазмы после центрифугирования и используемых для инъекций в рану или поврежденную кожу. Богатая тромбоцитами плазма также называется гелем аутологических тромбоцитов, обогащена факторами роста (PRGF) или тромбоцитарным концентратом.

«Плазма, богатая тромбоцитами», — звучит немного странно, но она также может быть средством от атрофии влагалища. Богатая тромбоцитами плазма представляет собой аутологичный продукт, полученный из собственной цельной крови пациента [20].

Исследование 2017 г., опубликованное в *Journal of Menopausal Medicine*, показало, что PRP может быть эффективным средством лечения симптомов вагинальной атрофии. Некоторые женщины сообщают о прекрасных результатах, но могут быть побочные эффекты, и часто бывает необходимо пройти процедуру более одного раза [21].

Применение PRP в случаях ВВА, резистентных к гормональной терапии, было опробовано R. J. Santen и соавт. у 18 пациентов. Они вводили PRP в вульву веером. Пациентки получали три курса лечения PRP с интервалом от 4 до 6 недель и снова через 12 месяцев. Почти у всех пациенток наблюдалось клиническое улучшение размера поражений, и у 28,6% больных поражения полностью исчезли после лечения PRP. Сообщений о минимальной боли и осложнениях не поступало. Исследователи пришли к выводу, что инъекции PRP можно рассматривать как эффективную терапию ВВА [19].

Лазерная вагинальная терапия, недавно внедренная в лечение ВВА, продемонстрировала эффективность, а также высокую удовлетворенность пациенток и медицинских работников. Данные о процедуре были впервые опубликованы в 2014 г., а использование фракционной микроаблятивной лазерной терапии на диоксиде углерода для хирургии мочевого канала было одобрено FDA [20].

Лазерная терапия улучшает васкуляризацию слизистой оболочки влагалища, стимулирует синтез нового коллагена и основного вещества матрикса в соединительной ткани,

способствует утолщению вагинального эпителия с образованием новых сосочков, восполняет гликоген в эпителии влагалища, позволяет восстановить баланс слизистой оболочки и, следовательно, улучшает симптомы атрофии, вызванной недостатком эстрогена [15].

Salvatore и соавт. также отметили значительное улучшение качества жизни и сексуальной активности при использовании лазерной терапии у женщин с ВВА. В исследовании Salvatore и соавт. 85% женщин, которые ранее не были сексуально активными из-за мочевого канала с симптомами менопаузы, вернули нормальную сексуальную жизнь через 12 недель после терапии [18].

В настоящее время вестибулоэктопия является золотым стандартом лечения вестибулодинии, но только в том случае, если боли локализованы только в преддверии. Эффективность лечения колеблется от 65% до 90%. Очень часто в ходе операции происходит повреждение слизистой оболочки влагалища, удаляется зона обширнее, чем очаг боли; в постоперационном периоде возможно сохранение симптоматики из-за неполной предоперационной диагностики и неточно составленной болевой карты. Невропатические обезболивающие препараты обычно продолжают давать пациентке после операции, чтобы максимизировать качество жизни и способствовать возвращению сексуального функционирования [22].

Положительный эффект лечения женщин с ВВА может быть достигнут при сочетании гормональных и негормональных методов лечения. Многим женщинам с этими заболеваниями полезны упражнения, укрепляющие мышцы тазового дна. Таким пациентам может быть полезно использование вагинальных эстрогенов до и после расширения влагалища и/или терапии для укрепления мышц таза [13].

Стоит заранее информировать женщину о том, что вульводиния обычно поддается терапии, но неизлечима полностью и требует высокой комплаентности пациентки. Без комплаенса эффект от проводимой терапии маловероятен. Чаще улучшение наступает медленно, методом проб и ошибок с индивидуально подобранной программой лечения. Психотерапевтические мероприятия включают в себя когнитивно-поведенческую терапию, анализ межличностных отношений и отношений с партнером. Часто хорошие результаты дают тренировки по техникам релаксации, самоисследования с изучением мышц тазового дна и техник их тренировок, консультации психотерапевта и сексолога, в том числе и парные методы сексотерапии [22].

Выводы

ВВА затрудняет течение постменопаузального этапа более чем у половины женщин. Проявления ВВА вносят дискомфорт в повседневную жизнь женщины, портя качество жизни и состояние здоровья влагалища. Уместное активное обнаружение данного патологического состояния и обеспечение адекватно выбранной терапии дают возможность предотвратить возрастание болезни и существенно улучшить качество жизни женщины.

Местная ЗГТ считается очень эффективным типом терапии атрофических процессов нижних отделов генитального тракта. Препараты содействуют увеличению пролиферативных процессов, улучшению кровоснабжения, стремительной нормализации микрофлоры влагалища и могут назначаться с лечебной и профилактической целью.

Также для лечения ВВА используют селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM): оспемифеном

и ласофоксифен, которые способствуют облегчению симптомов атрофии влагалища и диспареунии, улучшению вагинального эпителия и pH влагалища. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Brotman R. M., Shardell M. D., Gajer P., et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy // *Menopause*. 2014; 21 (5): 450-458.
2. Cohen P. A., Anderson L., Eva L., Scurry J. et al. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019; 4 (29): 821-828.
3. Chen J., Geng L., Song X., et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial // *J Sex Med*. 2013; 10 (6): 1575-1584.
4. Fruchter R., Melnick L., Pomeranz M. K. Lichenoid vulvar disease: a review // *Int. J. Womens Dermatol*. 2017; 1 (3): 58-64.
5. Komm B. S., Mirkin S. Evolution of the tissue selective estrogen complex (TSEC) // *J Cell Physiol*. 2013; 228 (7): 1423-1427.
6. Labrie F., Archer D. F., Koltun W., et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause // *Menopause*. 2016; 23 (3): 243-256.
7. Mitchell C. M., Reed S. D., Diem S., et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvo vaginal symptoms: a randomized clinical trial // *JAMA Intern Med*. 2018; 178 (5): 681-690.
8. Mirkin S., Pickar J. H. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data // *Maturitas*. 2015; 80 (1): 52-57.
9. Moegele M., Buchholz S., Seitz S., Ortmann O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors // *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285: 1397-402.
10. Nappi R. E., Murina F., Perrone G., Villa P. et al. Clinical profile of women with vulvar and vaginal atrophy who are not candidates for local vaginal estrogen therapy // *Minerva Ginecol*. 2017; 4 (69): 370-380.
11. Naumova I., Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy // *Int J Womens Health*. 2018; 10: 387-395.
12. Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H., et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide // *Maturitas*. 2015; 82 (3): 308-313.
13. Palacios S., Nappi R. E., Bruyniks N., et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause // *Climacteric*. 2018; 21 (3): 286-291.
14. Pickar J. H. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy // *Maturitas*. 2013; 75 (1): 3-6.
15. Pinkerton J. V., Stanczyk F. Z. Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy // *Menopause*. 2014; 21 (3): 309-319.
16. Rahn D. D., Carberry C., Sanses T. V., et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review // *Obstet Gynecol*. 2014; 124 (6): 1147-1156.
17. Reed B. D., Harlow S. D., Legocki L. J., Helmuth M. E., Haefner H. K., Gillespie B. W., Sen A. Oral contraceptive use and risk of vulvodynia: a population-based longitudinal study // *BJOG*. 2013; 120 (13): 1678-1684. DOI: 10.1111/1471-0528.12407.
18. Salvatore S., Nappi R. E., Parma M., et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy // *Climacteric*. 2015; 18 (2): 219-225.
19. Santen R. J. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels // *Climacteric*. 2015; 18 (2): 121-134.
20. Sturdee D. W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy // *Climacteric*. 2010; 13: 509-522.
21. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2013; 9 (20): 888-902.
22. Бахтияров К. Р., Буданов П. В., Пронина В. А., Вириковская Е. В. Вульводина — мультидисциплинарная проблема // *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 114-124.
[Bakhtiyarov K. R., Budanov P. V., Pronina V. A., Virivskaya Ye. V. Vulvodinia is a multidisciplinary problem // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19 (1): 114-124.]
23. Васильева Л. Н. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2012. С. 28.
[Vasil'yeva L. N. Benign diseases of the vulva and vagina: study guide. Minsk: BGMU, 2012. p. 28]
24. Макаров И. О., Чулкова Е. А., Шешукова Н. А., Макарова И. И. Неопухолевые заболевания вульвы // *Акушерство и гинекология*. 2012; 6 (2): 14.
[Makarov I. O., Chulkova Ye. A., Sheshukova N. A., Makarova I. I. Non-neoplastic diseases of the vulva // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 6 (2): 14.]
25. Медведев М. В. Неинфекционные вагиниты — проблема 21 века // *Здоровье женщины*. 2015; 1: 45-48.
[Medvedev M. V. Non-infectious vaginitis - the problem of the 21st century // *Zdorov'ye zhenshchiny*. 2015; 1: 45-48.]
26. Реуцкая М. А., Кулинич С. И. Микробиологическое и морфологическое обоснование диагностики и лечения заболеваний вульвы // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; (1): 54-57.
[Reutskaya M. A., Kulnich S. I. Microbiological and morphological substantiation of diagnosis and treatment of diseases of the vulva // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2012; (1): 54-57.]
27. Солманова К. С. Атрофический вагинит в постменопаузальном периоде // *Студенческий: электрон. научн. журн*. 2017; 11 (11): 15.
[Solmanova K. S. Atrophic vaginitis in the postmenopausal period // *Studencheskiy: elektron. nauchn. zhurn*. 2017; 11 (11): 15.]

Сведения об авторах:

Бахтияров Камил Рафаэлевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; руководитель акушерско-гинекологической службы ООО «ССМП»; 107120, Россия, Москва, ул. Сергея Радонежского, д. 5/2, стр. 1; doctorbah@mail.ru

Чилова Раиса Алексеевна, д.м.н., профессор, доцент, кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; richilova@gmail.com

Сардарова Шахана Шахин кызы, студентка 6-го курса, ИКМ им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; shahana.97@mail.ru

Information about the authors:

Kamil R. Bahtiyarov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; Head of the Obstetric and Gynecological Service of the Network of Family Medical Centers LLC; 5/2 b. 1 Sergiy Radonezhsky str., Moscow, 107120, Russia; doctorbah@mail.ru

Raisa A. Chilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; richilova@gmail.com

Shakhana Sh. Sardarova, 6th year student, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; shahana.97@mail.ru

Роль недифференцированных дисплазий соединительной ткани в развитии пролапса органов малого таза

М. С. Селихова¹, ORCID: 0000-0002-4393-6111, selichovamarina@yandex.ru

В. В. Скворцов¹, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Г. В. Ершов², info@vlg.sovamed.ru

А. Г. Ершов¹, vr165@mail.ru

Г. И. Малякин¹, ORCID: 0000-0002-1128-2678, manuljke@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² ЧУЗ КБ РЖД-Медицина г. Волгоград; 400961, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, 7

Резюме. Одним из наиболее значимых факторов риска формирования опущений и выпадений внутренних половых органов являются заболевания соединительной ткани. Неуклонный рост числа женщин, страдающих пролапсом органов малого таза, привел к тому, что данная патология стала как медицинской, так и социально-экономической проблемой во многих странах. В то же время данные о роли недифференцированных дисплазий соединительной ткани в развитии пролапса органов малого таза и в формировании недостаточности тазового дна и возможности использования ее с целью прогнозирования данной патологии разноречивы. С целью определения взаимосвязи проявления недифференцированных дисплазий соединительной ткани с развитием пролапса органов малого таза был проведен ретроспективный анализ 157 историй болезни пациенток с пролапсом гениталий. У 27,39% пациенток были отмечены проявления дисплазий соединительной ткани. В 39,53% случаев было выявлено сочетание проявления недифференцированных дисплазий соединительной ткани с родовым травматизмом. У 16,28% от количества случаев с родовым травматизмом и пролапсом органов малого таза выявлены выраженные формы дисплазии соединительной ткани (варикозное расширение вен нижних конечностей, полипоз кишечника, пролапс митрального клапана), потребовавшие хирургической коррекции до беременности или после родов. Выявленная у каждой третьей пациентки, оперированной по поводу несостоятельности тазового дна, недифференцированная дисплазия соединительной ткани позволяет рассматривать ее как фактор риска развития пролапса органов малого таза, особенно в сочетании с травматизацией промежности в родах. Однако для оценки роли и значимости патологии соединительной ткани в прогнозировании формирования опущения и выпадения внутренних половых органов малого таза у женщин необходимы проспективные рандомизированные исследования.

Ключевые слова: генитальный пролапс, дисплазии соединительной ткани, факторы риска, социально-активный возраст, хирургическое лечение.

Для цитирования: Селихова М. С., Скворцов В. В., Ершов Г. В., Ершов А. Г., Малякин Г. И. Роль недифференцированных дисплазий соединительной ткани в развитии пролапса органов малого таза // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 22-25. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.003

Support role undifferentiated connective tissue dysplasia in genital organ prolapse evolution

Marina S. Selikhova¹, ORCID: 0000-0002-4393-6111, selichovamarina@yandex.ru

Vsevolod V. Skvortsov¹, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Georgy V. Ershov², info@vlg.sovamed.ru

Anton G. Ershov¹, vr165@mail.ru

Georgy I. Malyakin¹, ORCID: 0000-0002-1128-2678, manuljke@gmail.com

¹ Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Private Founding of Health Service Clinical Hospital Russian Railroads — Medicine Volgograd; 7 Kommunisticheskaya str., Volgograd, 400961, Russia

Abstract. One of the most significant risk factors for the formation of internal genital organs is connective tissue diseases. The steady increase in the number of women suffering from pelvic organ prolapse has led to the fact that this pathology has become both a medical

and socio-economic problem in many countries. At the same time, the data on the role of undifferentiated connective tissue dysplasias in the development of pelvic organ prolapse and in the formation of pelvic floor insufficiency and the possibility of using it to predict this pathology are contradictory. To determine the relationship between the manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia and the development of pelvic organ prolapse, a retrospective analysis of 157 case histories of patients with genital prolapse was carried out. In 27,39% of patients, manifestations of connective tissue dysplasia were noted. In 39,53% of cases, a combination of the manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasias with birth traumatism was revealed. Severe forms of connective tissue dysplasia (varicose veins of the lower extremities, intestinal polyposis, mitral valve prolapse) were found in 16,28% of the number of cases with birth traumatism and pelvic organ prolapse, which required surgical correction before pregnancy or after childbirth. Revealed in every third patient operated on for pelvic floor incompetence, undifferentiated connective tissue dysplasias allows us to consider it as a risk factor for pelvic organ prolapse, especially in combination with perineal trauma during childbirth. However, to assess the role and significance of connective tissue pathology in predicting the formation of prolapse and prolapse of the internal genital organs of the small pelvis in a woman, prospective randomized studies are needed.

Keywords: genital prolapse, connective tissue dysplasia, risk factors, social-active age, surgical treatment.

For citation: Selikhova M. S., Skvortsov V. V., Ershov G. V., Ershov A. G., Malyakin G. I. Support role undifferentiated connective tissue dysplasia in genital organ prolapse evolution // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 22-25. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.003

Актуальность своевременного прогнозирования и выявления факторов риска пролапса органов малого таза (ПОМТ) сейчас очень высока, особенно на фоне мировой тенденции увеличения продолжительности жизни населения и повышения доли лиц пожилого (60-74 года) и старческого (старше 75 лет) возраста. По прогнозам демографов к 2030 г. каждый пятый человек в мире будет старше 65 лет, а к 2050 г. средняя продолжительность жизни составит 96,4 года [1]. При этом необходимо осознавать, что уровень заболеваемости населения в пожилом возрасте вдвое, а в старческом — почти в 6 раз выше, чем у молодых людей.

Неуклонный рост числа женщин с ПОМТ привел к тому, что данная патология стала не только медицинской, но и социально-экономической проблемой во многих странах. Так, в Швеции на лечение пациенток с заболеваниями тазового дна ежегодно затрачивается до 2% из общего бюджета здравоохранения [2]. В России данная проблема охватывает до 30% женщин. Прогноз М. К. Lindsay показывает, что частота пролапсов тазовых органов с 2010 по 2030 г. возрастет на 35% [3].

Данные обзора баз PubMed, EMBASE, MedLine, Cochrane по проблеме пролапса тазовых органов за 2013-2014 гг. указывают, что наиболее значимыми факторами риска формирования опущений и выпадений внутренних половых органов являются ожирение, наступление менопаузы, табакокурение, а также заболевания соединительной ткани и наследственная предрасположенность.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессивное течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакодинамики и фармакокинетики лекарств [4]. Выделяют дифференцированную и недифференцированную ДСТ. К дифференцированной (генерализованной) относятся синдромы Марфана, Элерса — Данло, Стиклера, несовершенного остеогенеза и другие. Недифференцированную ДСТ (НДСТ) диагностируют в тех случаях, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из дифференцированных синдромов [5].

Клинические проявления, как правило, зависят от преимущественности поражения плотной или рыхлой соединительной ткани, количества и качества мутаций, характера и выраженности нарушений фибриллогенеза. Ввиду того, что соединительная ткань распространена в организме повсеместно (кости, кожа, хрящ, стенки сосудов, строма органов), заболевание носит полисистемный характер с разнообразной симптоматикой [6].

В настоящее время наблюдается стремительное развитие молекулярно-клеточной биологии, что во многом обусловлено применением современных физических методов исследования. Идет активное изучение биохимических показателей, отражающих генетическую обусловленность слабости мышечной и соединительной тканей, что создает предпосылки к формированию грыжевых дефектов различной локализации в организме человека. Среди таких биохимических показателей рассматривают коллаген-альфа-1 (COL1A1), матриксную металлопротеиназу-2 (MMP-2) [7], тканевый ингибитор (TIMP-2) [8], трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1) и гладкомышечный актин (SMA) [9], тропониновую систему [10]. Некоторые исследователи допускают патогенетическое значение гипомagneмии, основываясь на том, что в 46,6-72,0% наблюдений при ДСТ обнаруживается дефицит магния в различных субстратах [11]. На данный момент описано около 32 генетических детерминант, полиморфизмы которых обуславливают функциональные нарушения тазовых органов при ПОМТ [12]. Несмотря на большой прогресс в поиске биохимических маркеров слабости соединительной ткани, четко выявить патогенетическую связь пока не удается.

Изменение фонового состояния соединительной ткани является предпосылкой к развитию ПОМТ даже при неосложненных родах [13]. Данная закономерность обуславливает наследственную предрасположенность к развитию ПОМТ в первой линии родства по женской линии в 33,3% случаев [14]. При этом ПОМТ часто сопутствуют другие клинические проявления ДСТ: грыжи, плоскостопие, сколиоз, гипермобильность суставов, варикозная болезнь и др. [15]. Девочки от матерей с ПОМТ имеют повышенный в 2-3 раза риск развития данной патологии; у сибсов он выше в 5 раз [16].

Однако данные о роли НДСТ в формировании недостаточности тазового дна и возможности использования ее с целью прогнозирования данной патологии разноречивы.

Целью данного исследования было определить взаимосвязь проявления НДСТ с развитием пролапса органов малого таза.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 157 историй болезни пациенток, госпитализированных в гинекологическое отделение клинической больницы на станции Волгоград-1 ОАО РЖД Волгограда с февраля 2016 по декабрь 2018 г. с верифицированным диагнозом ПОМТ с целью хирургического лечения. Обследование и лечение пациенток проводилось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при заболевании данного профиля.

При анализе данных первичной документации оценивались социальный статус, репродуктивный анамнез пациентки, возраст появления первых проявлений и жалоб, возраст обращения за специализированной хирургической помощью, предшествующее лечение ПОМТ и его эффективность, другие гинекологические операции на органах малого таза, структура предъявляемых жалоб на момент госпитализации, взаимосвязь родового травматизма и проявления НДСТ. Выделение и оценку случаев проявления НДСТ производили с помощью таблицы Т. Ю. Смольновой от 2003 г. «Критерии степени выраженности дисплазии соединительной ткани».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с средних значений и среднеквадратичных ошибок, с использованием Т-критерия Стьюдента с помощью программы SPSS 13.0 for Windows.

Результаты исследования и обсуждение

Возраст пациенток колебался от 28 до 79 лет и составил в среднем $59 \pm 3,2$ года. Оценка социального статуса выявила, что каждая четвертая женщина (43 случая — 27,39%) социально активна и продолжает работать, 114 (72,61%) женщин являются домохозяйками.

Большинство женщин при обращении указывали на тяжесть, тянущие боли и дискомфорт внизу живота (126 случаев — 80,25%). Каждая вторая (80 случаев — 50,96%) пациентка отмечала недержание мочи при кашле, чихании или физической нагрузке, в 4 (2,55%) случаях было затруднение мочеиспускания, требующее натуживания. Реже пациентки жаловались на нарушение акта дефекации (12 случаев — 7,64%), опущение стенок влагалища (14 случаев — 8,92%), ощущение инородного тела (4 случая — 2,55%). Несколько пациенток не предъявляли каких-либо жалоб (3 случая — 1,91%).

Время от появления первых жалоб у обследованных пациенток до проведения хирургической операции в среднем составило 8 лет.

Структура хирургического лечения пролапса следующая: 134 пациенткам была проведена передняя кольпорафия (85,35%), 120 — влагалищная уретропексия по типу ТОТ (76,43%), 135 — задняя кольпорафия в комбинации с леваторопластикой (85,99%), 83 — пликация передней стенки прямой кишки (52,86%), 19 пациенткам (12,10%) была выполнена гистероэктомия на фоне сопутствующей патологии (миома,

рецидивирующий полип эндометрия), что могло способствовать развитию пролапса; 14 пациенткам была выполнена ампутация шейки матки (8,92%) как один из этапов хирургического лечения ПОМТ, 10 пациенткам была выполнена вагинопексия (6,37%).

Анализ репродуктивной функции пациенток показал, что родовой травматизм был у 71 пациентки (45,22%), причем у большей части из них (49 случаев — 69%) был разрыв промежности, у каждой четвертой (17 случаев — 23,94%) была произведена эпизиотомия. У 18 пациенток (25,35%) были роды крупным плодом (массой более 4000 г), в 2 случаях (2,8%) роды были стремительными.

Из данных историй болезни мы выяснили, что возраст появления первых жалоб, обусловленных пролапсом гениталий, был от 28 до 73 лет и составил в среднем $52 \pm 4,3$ года. И только 10 пациенток (6,36%) получали консервативное лечение в виде pessaries и специальной гимнастики для мышц тазового дна. 7 пациенткам ранее уже проводилось хирургическое лечение (4,46%) по поводу пролапса гениталий, и они были направлены на повторную операцию в связи с рецидивом заболевания.

При анализе проявления НДСТ выяснилось, что у 43 пациенток (27,39% от общего числа исследованных историй болезни) в истории болезни были отмечены проявления НДСТ разной степени выраженности по шкале Т. Ю. Смольновой «Критерии степени выраженности дисплазии соединительной ткани» (2003 г.). В 17 случаях (39,53% от случаев проявления НДСТ) было выявлено сочетание проявления НДСТ с родовым травматизмом. У 7 пациенток (16,28% от количества случаев проявления НДСТ) с родовым травматизмом и ПОМТ выявлены выраженные формы ДСТ (варикозное расширение вен нижних конечностей, полипоз кишечника, пролапс митрального клапана), потребовавшие хирургической коррекции до беременности или после родов. В 7 случаях (16,28% от количества случаев проявления НДСТ) родовой травматизм сочетался с «большими» признаками НДСТ, которые не требуют срочной хирургической коррекции, но снижают качество жизни пациентки (стремительные роды, сколиоз, кифоз, угроза преждевременных родов, варикозная болезнь), в 3 случаях (6,98% от количества случаев проявления НДСТ) родовой травматизм сочетался с «малыми» критериями (повышенная кровоточивость тканей, вегетососудистая дисфункция, нарушение сердечного ритма и проводимости).

Выводы

Проведенное исследование свидетельствует о том, что каждая третья пациентка с пролапсом тазовых органов является социально активной, а анализ предъявляемых жалоб указывает на тот факт, что несостоятельность тазового дна не только нарушает качество жизни пациентки, но и ее работоспособность. Полученные данные подтверждают низкую приверженность женщин консервативным методам лечения при достаточно высокой частоте рецидивов болезни после коррекции хирургическим путем. Выявленная у каждой третьей пациентки, оперированной по поводу несостоятельности тазового дна, НДСТ позволяет рассматривать ее как фактор риска развития ПОМТ, особенно в сочетании с травматизацией промежности в родах. Однако для оценки роли

и значимости патологии соединительной ткани в прогнозировании формирования опущения и выпадения внутренних половых органов малого таза у женщины необходимы проспективные рандомизированные исследования. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. The Population Division Department of Economic and Social Affairs United Nations Secretariat The Ageing of the World's Population, www.un.org 2005 January [cited 2006 May 10].
2. Milsom I., Gyhagen M. Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2019; 54: 41-48.
3. Lindsay M. K. The tragedy of childbirth vesicovaginal fistula: time for action // J. Natl Med. Assoc. 2009; 6 (101): 596.
4. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Типография БЛАНКОМ, 2007. 188 с.
[Nechayeva G. I., Viktorova I. A. Connective tissue dysplasia: terminology, diagnostics, patient management tactics. Omsk: Tipografiya BLANKOM, 2007. P. 188.]
5. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Росс. кардиологический журнал. 2012; 4 (96). Прил. 1. 32 с.
[Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. All-Russian Scientific Society of Cardiology // Ross. kardiologicheskii zhurnal. 2012; 4 (96). Pril. 1. P. 32.]
6. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций // Педиатрия. 2014. Т. 93, № 5 (Приложение). С. S1-S40.
[Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Lead tactics. Draft Russian Recommendations // Peditriya. 2014. T. 93, № 5 (Prilozheniye). S. S1-S40.]
7. Yilmaz N., Ozaksit G., Terzi Y.K., Yilmaz S. et al. HOXA11 and MMP2 gene expression in uterosacral ligaments of women with pelvic organ prolapse // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2014; 2 (15): 104-108.
8. Alarab M., Drutz H., Lye S. Static mechanical loading influences the expression of extracellular matrix and cell adhesion proteins in vaginal cells derived from premenopausal women with severe pelvic organ prolapse // Reprod. Sci. 2016; 8 (23): 978-992.
9. Meijerink A. M., van Rijssel R. H. Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse // Gynecol. Obstet. Invest. 2013; 1 (75): 21-27.
10. Ono S. Dynamic regulation of sarcomeric actin filaments in striated muscle // Cytoskeleton (Hoboken). 2010; 11 (67): 677-692.
11. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. 2008; 4 (16): 230-238.
[Torshin I. Yu., Gromova O. A. Connective tissue dysplasia, cellular biology and molecular mechanisms of magnesium exposure.. 2008; 4 (16): 230-238.]
12. Cartwright R., Kirby A. C., Tikkinen K. A., Mangera A., Thiagamoorthy G., Rajan P., et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women // Am J Obstet Gynecol. 2015; 212 (2): 199.
13. Смольнова Т. Ю., Адамян Л. В., Ляшко Е. С. Ассоциированная патология органов малого таза и тазового дна у больных с дисплазией соединительной ткани: Материалы Первой Всероссийской научно-практической конференции // Омский научный вестник. 2005; 32 (5): 83.
[Smol'nova T. Yu., Adamyan L. V., Lyashko Ye. S. Associated pathology of the pelvic organs and pelvic floor in patients with connective tissue dysplasia: Proceedings of the First All-Russian Scientific and Practical Conference // Omskiy nauchnyy vestnik. 2005; 32 (5): 83.]
14. Смольнова Т. Ю., Адамян Л. В., Ляшко Е. С. Синдром дисплазии соединительной ткани в акушерстве и гинекологии. В сб.: Кулаков В. И., Адамян Л. В. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2005. 257 с.
[Smol'nova T. Yu., Adamyan L. V., Lyashko Ye. S. Syndrome of connective tissue dysplasia in obstetrics and gynecology. V sb.: Kulakov V. I., Adamyan L. V. Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy. M., 2005. p. 257]
15. Sioutis D., Economou E., Lambrinoudaki I., Tsamadias V., Creatsa M., Liapis A. Sp1 collagen I A1 polymorphism in women with stress urinary incontinence // Int Urogynecol J. 2011; 22 (7): 835-839.
16. Norton P. A., Allen-Brady K., Cannon-Albright L. A. The familiarity of pelvic organ prolapse in the Utah Population Database // Int Urogynecol J. 2013; 24 (3): 413-418.

Сведения об авторах:

Селихова Марина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; selichovamarina@yandex.ru

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru

Ершов Георгий Владимирович, к.м.н., врач высшей категории, Заслуженный врач России, заведующий гинекологическим отделением НУЗ ОКБ на ст. «Волгоград-1», ЧУЗ КБ РЖД-Медицина г. Волгоград; 400961, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, 7; info@vlg.sovamed.ru.

Ершов Антон Георгиевич, клинический ординатор ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vr165@mail.ru.

Малякин Георгий Ильич, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; manuljke@gmail.com

Information about the authors:

Marina S. Selihova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; selichovamarina@yandex.ru

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases at Volgograd State Medical University; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Georgiy V. Ershov, MD, doctor of the highest category, Honored Doctor of Russia, Head of the Gynecological Department Non-State Healthcare Institution «Departmental Clinical Hospital at the Volgograd-1 station of the Open Joint Stock Company "Russian Railways"», Private Founding of Health Service Clinical Hospital Russian Railroads – Medicine Volgograd; 7 Kommunisticheskaya str., Volgograd, 400961, Russia; info@vlg.sovamed.ru

Anton G. Ershov, clinical resident at the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vr165@mail.ru
Georgiy I. Malyakin, 6th year student of the Faculty of General Medicine at the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; manuljke@gmail.com

Новые возможности коррекции сахарного диабета 2 типа у пациентов с заболеваниями печени

Л. Ю. Моргунов, ORCID: 0000-0002-6608-2825, morgunov.ly@mail.ru

Х. С. Мамедгусейнов, hafiz094@bk.ru

ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа встречаются с большей частотой, чем в общей популяции. Сахарный диабет 2-го типа оказывает негативное влияние на состояние печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что ведет к развитию ее хронических заболеваний. Сочетание патологии печени и сахарного диабета является прогностическим фактором осложнений и летального исхода. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) оказывают позитивное влияние на уменьшение степени жирового гепатоза, снижение концентрации печеночных ферментов и активности воспалительного процесса в печени, улучшая гистологическую картину стеатоза и стеатогепатита. Прогрессирование изменений в печени при сахарном диабете 2 типа в виде неалкогольной жировой болезни печени, объединяющей неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит, имеющих общие механизмы с синдромом инсулинорезистентности, отражает этапы формирования заболеваний печени, приводящие в итоге к развитию ее цирроза. Проведенные исследования указывают на эффективность натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа у пациентов с циррозом печени. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа при лечении ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа отмечается улучшение гистопатологических характеристик при проведении биопсии печени. Кроме того, у этих пациентов наблюдалось снижение индекса массы тела, окружности талии, уровня гликемии. У больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени, подверженных повышенному риску развития цирроза печени, при лечении ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа наблюдалось клинически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. Препараты хорошо переносятся пациентами с заболеваниями печени, безопасны в применении и могут с успехом использоваться у больных с печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, заболевания печени, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин.

Для цитирования: Моргунов Л. Ю., Мамедгусейнов Х. С. Новые возможности коррекции сахарного диабета 2 типа у пациентов с заболеваниями печени // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 26-32. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.004

New opportunities for the correction of type 2 diabetes mellitus in patients with liver diseases

Leonid Yu. Morgunov, ORCID: 0000-0002-6608-2825, morgunov.ly@mail.ru

Khafiz S. Mamedguseinov, hafiz094@bk.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract. Liver diseases in patients with type 2 diabetes mellitus occur with a higher frequency than in the general population. Type 2 diabetes mellitus has a negative effect on the condition of the liver, disrupting the metabolism of proteins, amino acids, fats and other substances in hepatocytes, which leads to the development of its chronic diseases. The combination of liver pathology and diabetes mellitus is a prognostic factor of complications and death. Type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin) have a positive effect on reducing the degree of fatty hepatosis, reducing the concentration of liver enzymes and the activity of the inflammatory process in the liver, improving the histological picture of steatosis and steatohepatitis. The progression of changes in the liver in type 2 diabetes mellitus in the form of non-alcohol fatty liver disease, combining non-alcoholic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis, which have common mechanisms with insulin resistance syndrome, reflects the stages of formation of liver diseases, resulting in the development of cirrhosis of the liver. The conducted studies indicate the effectiveness of type 2 sodium-glucose transporters in patients with cirrhosis of the liver. In patients with non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus, when treated with inhibitors SGLT2, there is an improvement in histopathological characteristics during liver biopsy. In addition, these patients had a decrease in body mass index, waist circumference, and glycemic level. In patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease at increased risk of liver cirrhosis, a clinically significant decrease in serum alanine aminotransferase levels was observed during the treatment of inhibitors SGLT2. In patients with liver diseases, the drugs are well tolerated, safe to use and can be successfully used in patients with liver failure.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, liver diseases, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin.

For citation: Morgunov L. Yu., Mamedguseinov Kh. S. New opportunities for the correction of type 2 diabetes mellitus in patients with liver diseases // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 26-32. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.004

По данным Американской диабетической ассоциации за последние 25 лет численность больных сахарным диабетом (СД) увеличилась более чем в 3 раза: в 1990 г. в мире их было зарегистрировано 130 млн, в 2015 г. эта цифра возросла до 415 млн. По данным Международной диабетической федерации к 2040 г. СД 2 типа будет страдать каждый 10-й житель планеты, что составит 642 млн человек [1].

СД 2 типа является гетерогенным заболеванием со сложным патогенезом, при котором как генетические факторы, так и приобретенные метаболические нарушения играют важную роль в развитии поражений многих органов и систем, в том числе различных заболеваний печени [2].

СД 2 типа оказывает негативное влияние на состояние печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что ведет к развитию ее хронических заболеваний. У пациентов с СД 2 типа может наблюдаться практически полный спектр заболеваний печени, который включает неалкогольную жировую болезнь (НАЖБП), цирроз (ЦП) и печеночную недостаточность (ПН). НАЖБП — предтеча развития криптогенного ЦП, ее распространенность во всем мире составляет 6-35% (в среднем 20%) [3].

Прогрессирование изменений в печени при СД 2 типа в виде НАЖБП, объединяющей неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит, имеющих общие механизмы с синдромом инсулинорезистентности (ИР), отражает этапы формирования заболеваний печени, приводящие к развитию ЦП. У пациентов с СД 2 типа развитие ЦП встречается в популяции в 2-3 раза чаще, чем без СД 2 типа [4]. Данное сочетание заболеваний является прогностическим фактором осложнений и летального исхода. В популяционном исследовании Verona Diabetes Study [5] ЦП занимал четвертое место среди летальных исходов у пациентов с СД 2 типа (4,4% от всего количества смертей). При этом стандартизированное отношение «смертность — относительная частота события» по сравнению с таковым в общей популяции составило для ЦП 2,52 по сравнению с 1,34 для кардиоваскулярных заболеваний. Если пациент получал инсулинотерапию, данный показатель возрастал до 6,84 [6]. В другом проспективном когортном исследовании [7] частота ЦП как причины летального исхода пациентов с СД 2 типа составила 12,5%. При ЦП часто выявляется нарушение метаболизма глюкозы, особенно при проведении глюкозотолерантного теста. Выявляемая при ЦП гиперинсулинемия является следствием нарушения восприимчивости гепатоцитов к инсулину. С другой стороны, несмотря на увеличение концентрации уровня инсулина у больных ЦП наблюдаются снижение толерантности к глюкозе и возникновение резистентности к инсулину как следствие уменьшения сродства или числа рецепторов инсулина в моноцитах, эритроцитах и адипоцитах. В некоторых случаях резистентность к инсулину может быть обусловлена дефектом рецепторов восприимчивых к инсулину клеток. ИР, с другой стороны, снова приводит к снижению толерантности к глюкозе. Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что патогенез гепатогенного СД 2 типа обуслов-

ливает порочный круг, при котором патология печени ведет к замедлению метаболизма глюкозы и, следовательно, к гипергликемии [8].

Основным механизмом, способствующим развитию патологии печени при СД 2 типа, является сочетание оксидативного стресса и aberrантной воспалительной реакции, что активизирует транскрипцию проапоптотических генов и способствует повреждению гепатоцитов.

Первоначальными и наиболее важными показателями оценки повреждения печени при СД 2 типа являются повышенные уровни в плазме крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Концентрации АЛТ в сыворотке коррелируют с резистентностью к инсулину и снижением чувствительности к нему в печени по сравнению с уровнями АСТ и ГГТ [11].

Для оценки структурных изменений в печени используется ряд инструментальных методов, в частности транзитная эластография (ТЭ) — метод на основе ультразвука, позволяющий одновременно оценивать степень стеатоза и фиброза печени, измеряющий параметр затухания и жесткость печени, коррелирующие со стадией ее фиброза [12]. Компьютерная томография (КТ) — еще один неинвазивный инструмент для диагностики НАЖБП и степени ее тяжести. S. H. Park и соавт. (2006) выявили, что пороговые значения от 0,9 до 58 единиц Хаунсфилда обеспечивают соответственно хорошую чувствительность и специфичность для выявления $\geq 30\%$ стеатоза [13].

Шкала фиброза при НАЖБП (NFS) — еще один неинвазивный инструмент, используемый для выявления пациентов с такой патологией. В ней используются шесть переменных: возраст, индекс массы тела (ИМТ), гипергликемия, количество тромбоцитов и соотношение АСТ/АЛТ. Параметр NFS менее $-1,45$ имеет 90%-ю чувствительность для исключения выраженного фиброза, тогда как более $0,67$ обладает 97%-й специфичностью для выявления выраженного фиброза [14]. Индекс фиброза -4 (FIB-4) — еще одна неинвазивная система оценки, которая используется для прогнозирования выраженного фиброза печени на основе данных возраста, количества тромбоцитов, АСТ и АЛТ. K. Imao с соавт. (2016) сообщили, что индексы NFS и FIB-4 результативнее, чем другие неинвазивные индексы оценки прогнозирования развития фиброза печени, не уступающие магнитно-резонансной эластографии (МРЭ) в выявлении пациентов с НАЖБП с выраженным фиброзом, подтвержденным биопсией [15].

С момента появления в клинической практике ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ) — класса инсулин-независимых пероральных антигипергликемических препаратов, используемых при лечении СД 2 типа, были проведены клинические исследования, выявившие в том числе их благотворное влияние на уменьшение степени жирового гепатоза, снижение концентрации печеночных ферментов и активности воспалительного процесса в печени. Кроме того, началось изучение метаболических эффектов иНГЛТ2 на стеатоз и ЦП. В частности, у больных с СД 2 типа и НАЖБП, подверженных повышенному риску развития ЦП,

при лечении ИНГЛТ2 наблюдалось клинически значимое снижение уровня АЛТ в сыворотке крови [16].

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований, свидетельствующих, что применение ИНГЛТ2 препятствует развитию НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита, а также улучшает гистологическую картину стеатоза или стеатогепатита [17].

Так, Н. Yanaï и соавт. (2016) продемонстрировали, что ИНГЛТ2 не только снижают массу тела, артериальное давление (АД), а также уровни липидов и мочевой кислоты, улучшают метаболизм глюкозы у пациентов с СД 2 типа [18], но и в значительной степени тормозят процесс прогрессирования заболеваний печени, обусловленных гипергликемией. ИНГЛТ2 благотворно влияют на НАЖБП посредством глюкозознезависимых механизмов, таких как снижение уровня воспалительных маркеров, окислительного стресса, липогенеза и увеличение окисления свободных жирных кислот [19].

В 2016 г. С. Komiya и соавт. подтвердили, что лечение ИНГЛТ2 значительно снижает уровень АЛТ в сыворотке крови независимо от изменения массы тела у пациентов с СД 2 типа с НАЖБП, диагностированной с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [20].

В проведенных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) изучалась эффективность ИНГЛТ2 в качестве специфического лечения НАЖБП. Проводился поиск в трех электронных базах данных (до 31 октября 2020 г.) на предмет выявления плацебо-контролируемых или прямых РКИ, в которых ИНГЛТ2 использовались для лечения НАЖБП. Первичные критерии оценки заключались в изменении уровней ферментов печени в сыворотке и стадии стеатоза при инструментальной визуализации, в метаанализ было включено 12 РКИ, в которых проверялась эффективность дапаглифлозина (6 РКИ), эмпаглифлозина (3 РКИ), ипраглифлозина (2 РКИ) или канаглифлозина (1 РКИ) для лечения НАЖБП в течение 24 недель с совокупными данными о 850 лицах среднего возраста с избыточной массой тела или ожирением (90% с СД 2 типа). По сравнению с плацебо лечение ИНГЛТ2 значительно снижало уровень АЛТ в сыворотке, что предполагает возможность применения ИНГЛТ2 в лечении хронических заболеваний печени [21].

Лишь в нескольких исследованиях была предпринята попытка оценить роль ИНГЛТ2 у пациентов с СД 2 типа и подтвержденным биопсией неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), но не сообщалось о проспективных исследованиях у пациентов с фиброзом и циррозом печени. Y. Seko и соавт. (2018) провели исследование пациентов с СД 2 типа и НАСГ (1-3 стадии фиброза печени, подтвержденные биопсией печени, $n = 10$), которые получали канаглифлозин (100 мг) однократно в сутки в течение 12 недель. Первичная конечная точка определялась как изменение показателя АЛТ от исходного уровня. Вторичные конечные точки включали маркеры фиброза и ЦП и вопросы безопасности. Изменение уровня АЛТ от исходного уровня к 12-й неделе составило $-23,9$ Ед/л (95% ДИ $-48,1-0,3$, $p = 0,0526$), а также снижение уровней маркеров фиброза печени, таких как АСТ и индекс фиброза. О серьезных ассоциированных с состоянием печени побочных эффектах не сообщалось. Таким образом, канаглифлозин эффективен и хорошо переносится пациентами с СД 2 типа и НАСГ, особенно на ранних стадиях НАСГ [22].

Экспериментальные исследования показали, что ИНГЛТ2 улучшают гистологическую картину стеатоза печени или

стеатогепатита у мышей с ожирением или крыс с СД 2 типа, подавляя развитие НАЖП и/или НАСГ [23].

М. Dwinata с соавт. (2020) провели метаанализ 121 исследования в базах данных MEDLINE, CENTRAL и EMBASE, посвященных влиянию применения ИНГЛТ2 у пациентов с СД 2 типа и патологией печени. В анализ включили 5 полнотекстовых исследований [24]. Так, в двух РКИ в лечение включали дапаглифлозин (5 мг в день), в одном — добавляли эмпаглифлозин (10 мг в день), в другом — ипраглифлозин (50 мг в день) и еще в одном — лусеоглифлозин (2,5 мг в день) [25-29]. Первичной конечной точкой считалось снижение степени фиброза и/или стеатоза, оцененных гистологически или с помощью неинвазивных методов — ТЭ, магнитно-резонансной спектроскопии, компьютерной томографии. Вторичные конечные точки оценивали изменения уровня HbA_{1c} и висцеральной жировой ткани, АСТ, АЛТ, ГГТ или маркеров фиброза печени.

Все исследования показали снижение выраженности стеатоза. После терапии дапаглифлозином в дозе 5 мг в день наблюдалось снижение показателя жесткости печени с $9,49 \pm 6,05$ до $8,01 \pm 5,78$ кПа. Напротив, жесткость печени в контрольной группе возросла с $7,40 \pm 3,76$ до $7,85 \pm 4,18$ кПа ($p = 0,87$). У 14 пациентов с выраженным фиброзом жесткость печени снизилась с $14,7 \pm 5,7$ кПа на исходном уровне до $11,0 \pm 7,3$ кПа через 24 недели ($p = 0,02$) [30]. У пациентов группы ИНГЛТ2 отмечено снижение индекса FIB-4 с 1,32 (0,74-2,10) до 1,27 (0,77-1,91), $p = 0,72$; между тем у пациентов контрольной группы наблюдалось повышение индекса FIB-4 с $1,11 \pm 0,64$ до $1,17 \pm 0,70$, $p = 0,93$.

В большинстве исследований лечение ИНГЛТ2 сопровождалось статистически значимым снижением АЛТ, АСТ и ГГТ по сравнению с контрольной группой. Все 5 исследований показали, что лечение ИНГЛТ2 ассоциировано со снижением степени стеатоза печени у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа. Экспериментальные исследования показали, что лечение эмпаглифлозином уменьшало проявления стеатоза печени, воспаления и фиброза, предотвращая тем самым их прогрессирование [31]. Клинические исследования дали аналогичные результаты. Так, в проспективном исследовании N. Akuta с соавт. (2017) после 24 недель лечения ИНГЛТ2 все пациенты с НАЖБП с СД 2 типа продемонстрировали улучшение гистопатологических характеристик при проведении серийной биопсии печени [32]. Кроме того, у этих пациентов наблюдалось снижение ИМТ, окружности талии, уровня гликемии [33]. При этом ряд исследований продемонстрировал, что снижение проявлений стеатогепатита в значительной степени не зависит от изменения массы тела, висцеральной жировой массы или уровня HbA_{1c} [34, 35].

Потеря веса и снижение ИР при лечении ИНГЛТ2 могут улучшить течение СД 2 типа [36]. ИНГЛТ2, снижая инсулинорезистентность и липотоксичность, уменьшают апоптоз и воспалительный процесс в гепатоцитах [37]. М. Shimizu с соавт. (2019) провели 24-недельное наблюдение 57 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, которых разделили на две группы. Первая группа получала лечение дапаглифлозином в дозе 5 мг/сут; вторая — стандартное лечение НАЖБП и СД 2 типа. На 24-й неделе лишь группа пациентов, получавших дапаглифлозин (5 мг/сут), продемонстрировала значительное снижение выраженности стеатоза печени, уровней АЛТ, ГГТ и количества висцерального жира. Кроме того, у 14 пациентов по данным ТЭ после лечения дапаглифлозином значительно уменьшился фиброз печени [38].

В 2019 г. в Японии было проведено крупное ретроспективное исследование влияния дапаглифлозина и канаглифлозина, ситаглиптина и лираглутида на изменение уровней АЛТ у 3667 пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой. Уровень АЛТ был ниже после лечения канаглифлозином и дапаглифлозином по сравнению с лечением лираглутидом или ситаглиптином (средней период наблюдения — 4,8 месяца). Кроме того, лишь в группе иНГЛТ2 отмечалось значительное снижение уровня АЛТ в динамике по сравнению с контрольной [39]. В аналогичном японском пилотном одноцентровом нерандомизированном исследовании пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, получавших дапаглифлозин 5 мг/сут в течение 24 недель, отмечено значительное снижение уровней АЛТ, АСТ, ферритина и коллагена IV типа, а также уменьшение количества висцерального жира [40].

В исследовании D. H. Choi и соавт. (2018) сравнивались эффекты дапаглифлозина и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП4) у 102 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, у которых уровень АЛТ превышал 40 МЕ/л. В группе дапаглифлозина отмечалась большая потеря веса и снижение АЛТ, чем у получающих идПП4. Кроме того, доля пациентов с нормальным уровнем АЛТ после лечения была значительно выше в группе дапаглифлозина [41].

В том же году D. Wang и соавт. исследовали действие дапаглифлозина у мышей с ожирением, вызванным западной диетой (ЗД). Самцов мышей C57BL/6J, получавших низкожировую диету или ЗД, лечили дапаглифлозином в течение 26 недель. Дапаглифлозин достоверно снижал уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови; уменьшалось накопление липидов в печени при гистологическом исследовании [42]. В исследовании A. Gastaldelli и соавт. (2020) отмечалось наиболее благоприятное воздействие на функцию печени комбинации дапаглифлозина с эксенатидом. Оценивалось влияние комбинации на неинвазивные маркеры стеатоза печени (индекс жировой дистрофии печени) и фиброза (индекс FIB-4), а также ферменты печени и ИР на 28-й и 52-й неделе лечения. Исследователи отметили снижение уровня маркеров стеатоза и ЦП у пациентов с СД 2 типа при комбинированном лечении по сравнению с монотерапией дапаглифлозином [43].

Южнокорейские ученые изучили комбинированную терапию дапаглифлозином с метформином у больных с НАЖБП. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала метформин и дапаглифлозин, 2-я группа — метформин с идПП4. Группа дапаглифлозина продемонстрировала больший эффект снижения массы тела и снижение уровня АЛТ, чем группа идПП4 (–2,9 кг против –0,4 кг, $p = 0,005$; –21,1 Ед/л против –9,5 Ед/л, $p = 0,008$ соответственно). Количество пациентов с нормализацией уровня АЛТ также оказалось достоверно большим в группе дапаглифлозина (80,0% против 61,5%, $p = 0,041$) [44].

В исследовании Ribeiro Dos Santos и соавт. (2020) больные с НАЖБП принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг в среднем в течение 75 дней. Уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, инсулина, индекс ИР (НОМА-IR) и вес больных достоверно снизились по сравнению с началом терапии [45].

В пользу снижения уровня АЛТ в крови указывает исследование S. C. Shao с соавт. (2020), в которое набирали пациентов по исходному уровню АЛТ и оценивали изменения значений через год после начала приема иНГЛТ2. В исследование были включены 11 690 больных, принимающих иНГЛТ2, средний возраст составил $59,3 \pm 11,8$ года. Исходно средний уровень

НbA_{1c} и АЛТ составлял 8,9 (1,7) и 34,7 (28,9) Ед/л соответственно. Среднее изменение АЛТ составило –5,0 Ед/л (95% ДИ –6,4, –3,5) через 1 год после начала приема иНГЛТ2. У пациентов с уровнем АЛТ $\leq 1 \times$ верхний предел изменения уровня АЛТ составил 1,6 Ед/л (95% ДИ –0,1, 3,4), тогда как у пациентов с уровнем АЛТ $> 1 \times$ верхний предел изменения уровня АЛТ составлял –26,5 Ед/л (95% ДИ –28,6, –24,3). Изначально высокий уровень АЛТ у больных с СД 2 типа до начала лечения дапаглифлозином значительно снизился на фоне добавления к лечению дапаглифлозина, что подтверждает его гепатопротекторный эффект [46].

Интересна попытка оценки влияния монотерапии дапаглифлозином на лечение асцита у мышей линии NASH с СД 2 типа и НАСГ. Уменьшение асцита, вызванное приемом дапаглифлозина, сравнивали с таковым при приеме фуросемида с помощью микрокомпьютерной томографии. Время, необходимое для разрешения искусственного асцита, было значительно короче в группе дапаглифлозина, препарат при этом вызывал легкое снижение систолического АД, не влияя на частоту сердечных сокращений и концентрацию катехоламинов, ренина и альдостерона. Таким образом, в эксперименте дапаглифлозин обладал быстрым диуретическим эффектом, но при этом не оказывал отрицательного влияния на гемодинамику, поэтому может применяться для лечения пациентов с СД 2 типа и ЦП [47].

В 2018 г. M. S. Kuchau и соавт. изучили эффекты эмпаглифлозина у 50 пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, случайным образом распределенных в группы эмпаглифлозина (стандартное лечение СД 2 типа плюс эмпаглифлозин — 10 мг в день) или контрольную (стандартное лечение) в течение 20 недель. Исследовалась протонная плотность жировой фракции, измеренная с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Вторичными критериями оценки были изменения уровня АЛТ, АСТ и ГГТ. Выяснилось, что эмпаглифлозин снижает как степень стеатоза печени, так и уровень АЛТ у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП [48].

В пользу гепатопротекторного эффекта эмпаглифлозина также говорит исследование S. Shinozaki и соавт. (2020), которое показало, что препарат снижает ИМТ, уровни АСТ, АЛТ, ГГТ, глюкозы плазмы натощак, НbA_{1c}, сывороточного инсулина и уменьшает индекс альбумин/билирубин у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа [49].

A. M. Abdelhamid и соавт. (2020) оценили гепатопротекторный эффект эмпаглифлозина при алкогольной болезни печени и показали, что уровни АЛТ, АСТ и ЩФ в сыворотке крови под его воздействием снижались. Эмпаглифлозин также уменьшал содержание малонового диальдегида, оксида азота и увеличивал активность супероксиддисмутазы и восстановленного глутатиона в печени. Более того, эмпаглифлозин ингибировал высвобождение провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, посредством подавления ядерного фактора-каппа [50].

Гепатопротекторный эффект эмпаглифлозина также оценивался в проспективном 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, в котором участники с НАЖБП были рандомизированы на группы эмпаглифлозина (10 мг/день) ($n = 43$) или плацебо ($n = 47$). Степень стеатоза и фиброза печени оценивали с помощью ТЭ. Жесткость печени оказалась достоверно снижена в группе, получавшей эмпаглифлозин ($6,03 \pm 1,40$ до $5,33 \pm 1,08$ кПа; $p = 0,001$), в то время как в группе плацебо изменений не обнаруживалось. В группе эмпаглифлозина наблюдалось значительное уменьшение стеатоза печени при УЗИ, а также уровней АСТ, АЛТ

и инсулина натошак, в то время как в группе плацебо изменений не наблюдалось [51].

В 2018 г. Р. С. Lee и соавт. провели исследование, в котором приняли участие 115 субъектов, 69 из которых получали дапаглифлозин, а 46 — эмпаглифлозин. После 6 месяцев лечения у всех пациентов отмечалось значительное снижение уровня АЛТ с $40,3 \pm 28,0$ до $29,0 \pm 14,1$ Ед/л ($p < 0,001$). Анализ Пирсона выявил положительную корреляцию между снижением уровня АЛТ, уровнями гликемии натошак ($p = 0,014$) и HbA_{1c} ($p = 0,043$) после лечения вышеуказанными иНГЛТ2 [52].

Эмпаглифлозин хорошо переносится больными с ПН. В 2018 г. в рамках клинического исследования данный препарат назначали 36 больным (по 8 пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции печени, классификация Чайлда — Пью) и 12 пациентам из контрольной группы с нормальной функцией печени в дозе 50 мг в сутки. По сравнению с субъектами с нормальной функцией печени, суммарная и максимальная концентрации препарата (AUC (0–∞) и C (макс.)) составили 123,15% (98,89–153,36) и 103,81% (82,29–130,95) соответственно у пациентов с ПН легкой степени, 146,97% (118,02–183,02) и 123,31% (97,74–155,55) — с умеренной ПН и 174,70% (140,29–217,55) и 148,41% (117,65–187,23) — с тяжелой ПН. Эмпаглифлозин хорошо переносился пациентами с ПН, коррекции дозы не требовалось [53].

М. Inoue и соавт. (2019) в проспективном нерандомизированном одноцентровом исследовании в течение 12 месяцев оценивали влияние лечения канаглифлозином в дозе 100 мг в сутки на биохимические показатели крови. Степень фиброза печени оценивалась посредством эластометрии и МРТ. Показатель индекса фиброза печени (FIB-4) снизился с $17,6\% \pm 7,5\%$ до $12,1\% \pm 6,1\%$ через 12 месяцев, равно как и уровни ферментов печени и коллагена IV типа [54].

Y. Seko и соавт. (2018) провели исследование 10 пациентов с СД 2 типа и фиброзом печени 1–3 стадии, подтвержденным биопсией, принимавших канаглифлозин 100 мг в сутки в течение 12 недель. Первичной конечной точкой было изменение уровня АЛТ в сыворотке крови, которое уменьшилось к 12-й неделе на 23,9 МЕ/л. Также отмечалось значительное снижение уровня АСТ и индекса фиброза печени. Несколько иная тенденция в изменении АЛТ наблюдалась между 1-й и 2-й/3-й группами; степень снижения АЛТ в 1-й группе с ранними стадиями патологии печени была выше [55].

В исследование Т. Itani и соавт. (2018) включались 35 пациентов с НАЖБП (17 мужчин и 18 женщин), которые принимали канаглифлозин по 100 мг в сутки. После 3 и 6 месяцев лечения масса тела и уровни АСТ, АЛТ, ГГТ, триглицеридов, мочевой кислоты, HbA_{1c} , глюкозы крови и ферритина у этих пациентов значительно снизились. Уровни трансаминаз и значения индекса фиброза печени (FIB-4) несколько уменьшились после 3 месяцев лечения; эти результаты достигли большей значимости через 6 месяцев. Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови через 6 месяцев достоверно коррелировало с исходным уровнем HbA_{1c} и ферритина. Через 6 месяцев наблюдалась значимая корреляция между снижением массы тела и уровнем АЛТ в сыворотке крови, а также между уровнями АЛТ и ферритина [56].

Н. Akuta и соавт. (2020) назначали канаглифлозин в дозировке 100 мг в сутки в течение 24 недель 7 пациентам с НАЖБП и СД 2 типа. Признаки стеатоза, лобулярного воспаления и фиброза снизились, что подтвердилось при биопсии печени у 6 из 7 пациентов по сравнению с исходными данными [57].

Также были изучены эффекты и механизмы комбинированной терапии канаглифлозином и иДПП4 тенелиглиптином на прогрессирование НАЖБП недиабетического происхождения. Канаглифлозин и тенелиглиптин подавляли фиброгенез в печени. Канаглифлозин в качестве монотерапии или с тенелиглиптином значительно уменьшал экспрессию провоспалительных цитокинов и перекисное окисление липидов в печени. Исследования *in vitro* показали, что канаглифлозин ингибирует пролиферацию клеток и фиброгенез в печени путем ослабления перекисного окисления липидов и воспаления. Сочетание этих препаратов подавляло ангиогенез *in vivo* и окислительное повреждение ДНК [58].

В 2015 г. D. Devineni с соавт. подтвердили, что ПН легкой или средней степени тяжести по шкале Чайлда — Пью существенно не влияет на фармакокинетику канаглифлозина. Участники исследования (по 8 пациентов в каждой группе) были разделены на группы согласно критериям шкалы Чайлда — Пью — нормальная функция печени, легкое нарушение (оценка по шкале Чайлда — Пью — 5–6 баллов) и умеренное нарушение (оценка по шкале Чайлда — Пью — 7–9 баллов) и получали канаглифлозин однократно в дозе 300 мг в сутки. Средняя максимальная концентрация препарата в плазме различались на $< 11\%$ между группой с нормальной функцией печени и с легкой и умеренной печеночной недостаточностью [59].

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют обнадеживающие эффекты коррекции СД 2 типа с помощью иНГЛТ2 у больных, страдающих хроническими заболеваниями печени, такими как НАЖБП, НАСГ и ЦП практически любой этиологии. На сегодняшний день исследования этих препаратов проводились в основном у больных с НАЖБП и продемонстрировали позитивное влияние на функцию печени у данной категории больных. Сочетание ЦП и СД 2 типа является плохим предиктором течения заболевания из-за быстрого прогрессирования осложнений ЦП в условиях гипергликемии. Предполагается, что эти проблемы могут быть решены путем применения иНГЛТ2 из-за уникальности их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Пока все клинические испытания имеют относительно небольшой размер выборки, и для подтверждения данных предположений необходимы крупные проспективные контролируемые исследования. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. IDF, 2019.
2. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Т. 8. Издание 3. С. 19. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1032 с.
[Ametov A. S. Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions. T. 8. Izdaniye 3. S. 19. M.: GEOTAR-Media, 2014. P. 1032.]
3. Charlton M. R., Burns J. M., Pedersen R. A., Watt K. D., Heimbach J. K., Dierkhising R. A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // *Gastroenterology*. 2011; 141: 1249–1253.
4. Li X., Jiao Y., Xing Y., Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatic Fibrosis/ Cirrhosis // *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 5308308. DOI: 10.1155/2019/5308308.
5. Trombetta M., Spiazzi G., Zoppini G. et al. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. Vol. 22. Suppl. 2. P. 24.
6. El-Serag H. B., Everhart J. E. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. P. 1822–1828.

7. Belcher G., Scherthner G. Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide // *Diabet Med.* 2005. Vol. 22. P. 973-979.
8. Li X., Jiao Y., Xing Y., Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatic Fibrosis/ Cirrhosis // *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 5308308. DOI: 10.1155/2019/5308308.
9. Stefan N., Sun Q., Fritsche A., Machann J., Schick F., Gerst F., et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: Prospective cohort- and cross-sectional phenotyping studies // *PLoS One.* 2014; 9: e92238. DOI: 10.1371/journal.pone.0092238.
10. Iroz A., Couty J. P., Postic C. Hepatokines: Unlocking the multi-organ network in metabolic diseases // *Diabetologia.* 2015; 58: 1699-1703. DOI: 10.1007/s00125-015-3634-4.
11. Jamaludin Mohamed, Nazratun Nafizah A. H., Zariyante A. H., Budin S. B. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage. The role of oxidative stress and inflammation // *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2016; 16 (2): e132-e141. DOI: 10.18295/squmj.2016.16.02.002.
12. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: non-invasive tests are enough // *Liver Int.* 2018; 38 (Suppl 1): 67-70.
13. Seong Ho Park, Pyo Nyun Kim, Kyoung Won Kim, Sang Won Lee, Seong Eon Yoon, Sung Won Park, Hyun Kwon Ha, Moon-Gyu Lee, Shin Hwang, Sung-Gyu Lee, Eun Sil Yu, Eun Yoon Cho. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment // *Radiology.* 2006; 239: 105-112.
14. Kaswala D. H., Lai M., Afdhal N. H. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016 // *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 1356-1364.
15. Imajo K., Kessoku T., Honda Y., et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography // *Gastroenterology.* 2016; 150: 626-637.
16. Bryce C. Simes, Gordon G. MacGrego. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12: 2125-2136. DOI: 10.2147/DMSO.S212003.
17. Jung C. H., Mok J. O. The Effects of Hypoglycemic Agents on Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Focused on Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists // *J Obes Metab Syndr.* 2019; 28 (1): 18-29. DOI: 10.7570/jomes.2019.28.1.18.
18. Yanai H., Hakoshima M., Adachi H., Kawaguchi A., Waragai Y., Harigae T., Masui Y., Kakuta K., Hamasaki H., Katsuyama H., Kaga T., Sako A. J. Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and Summarized Effect and Its Correlations with Baseline Data // *Clin Med Res.* 2017; 9 (7): 605-612. DOI: 10.14740/jocmr3046w.
19. Ferrannini E., Baldi S., Frascerra S., Astiarraga B., Heise T., Bizzotto R., et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2016; 65: 1190-1195.
20. Komiya C., Tsuchiya K., Shiba K., Miyachi Y., Furuke S., Shimazu N., et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction // *PLoS One.* 2016; 11: e0151511.
21. Mantovani A., Petracca G., Csermely A., Beatrice G., Targher G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial // *Metabolites.* 2020; 11 (1): 22. DOI: 10.3390/metabo11010022.
22. Yuya Seko, Taichiro Nishikawa, Atsushi Umemura, Kanji Yamaguchi, Michihisa Moriguchi, Kohichiro Yasui, Mayumi Kimura, Hiroaki Iijima, Toshio Hashimoto, Yoshio Sumida, Takeshi Okanoue, Yoshito Ito. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1-3 fibrosis // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11: 835-843. DOI: 10.2147/DMSO.S184767.
23. Teruo Jojima, Takanori Tomotsune, Toshie Iijima, Kazumi Akimoto, Kunihiro Suzuki, Yoshimasa Aso. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes // *Diabetol Metab Syndr.* 2016; 8: 45-56.
24. Michael Dwinata, David Dwi Putera, Irsan Hasan, Monica Raharjo. SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *Clin Exp Hepatol.* 2020; 6 (4): 339-346. DOI: 10.5114/ceh.2020.102173.
25. Masanori Shimizu, Kunihiro Suzuki, Kanako Kato, Teruo Jojima, Toshie Iijima, Toshimitsu Murohisa, Makoto Iijima, Hidehiro Takekawa, Isao Usui, Hideyuki Hiraishi, Yoshimasa Aso. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Obes Metab.* 2018; 21: 285-292.
26. Kuchay M. S., Krishan S., Mishra S. K., et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial) // *Diabetes Care.* 2018; 41: 1801-1808.
27. Kurinami N., Sugiyama S., Yoshida A., et al. Dapagliflozin significantly reduced liver fat accumulation associated with a decrease in abdominal subcutaneous fat in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 142: 254-263.
28. Ito D., Shimizu S., Inoue K., et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial // *Diabetes Care.* 2017; 40: 1364-1372.
29. Shibuya T., Fushimi N., Kawai M., et al. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective randomized controlled pilot study // *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 438-442.
30. Masanori Shimizu, Kunihiro Suzuki, Kanako Kato, Teruo Jojima, Toshie Iijima, Toshimitsu Murohisa, Makoto Iijima, Hidehiro Takekawa, Isao Usui, Hideyuki Hiraishi, Yoshimasa Aso. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Obes Metab.* 2018; 21: 285-292.
31. Teruo Jojima, Takanori Tomotsune, Toshie Iijima, Kazumi Akimoto, Kunihiro Suzuki, Yoshimasa Aso. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes // *Diabetol Metab Syndr.* 2016; 8: 45-56.
32. Norio Akuta, Chizuru Watanabe, Yusuke Kawamura, Yasuji Arase, Satoshi Saitoh, Shunichiro Fujiyama, Hitomi Sezaki, Tetsuya Hosaka, Masahiro Kobayashi, Mariko Kobayashi, Yoshiyuki Suzuki, Fumitaka Suzuki, Kenji Ikeda, Hiromitsu Kumada. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: preliminary prospective study based on serial liver biopsies // *Hepatol Commun.* 2017; 1: 46-52.
33. TE Norio Akuta, Yusuke Kawamura, Chizuru Watanabe, Akihiro Nishimura, Minoru Okubo, Yasumichi Mori, Shunichiro Fujiyama, Hitomi Sezaki, Tetsuya Hosaka, Masahiro Kobayashi, Mariko Kobayashi, Satoshi Saitoh, Fumitaka Suzuki, Yoshiyuki Suzuki, Yasuji Arase, Kenji Ikeda, Hiromitsu Kumada. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus // *Hepatol Res.* 2019; 49: 531-539.
34. Shimizu M., Suzuki K., Kato K., Jojima T., Iijima T., Murohisa T., et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21: 285-292.
35. Sattar N., Fitchett D., Hantel S., George J. T., Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial // *Diabetologia.* 2018; 61: 2155-2163.

36. Tobita H., Sato S., Miyake T., Ishihara S., Kinoshita Y. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label, uncontrolled study // *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017; 87: 13-19.
37. Leiter L. A., Forst T., Polidori D., Balis D. A., Xie J., Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab*. 2016; 42: 25-32.
38. Shimizu M., Suzuki K., Kato K., Jojima T., Iijima T., Murohisa T., et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 285-292.
39. Bajaj H. S., Brown R. E., Bhullar L., Sohi N., Kalra S., Aronson R. SGLT2 inhibitors and incretin agents: associations with alanine aminotransferase activity in type 2 diabetes // *Diabetes Metab*. 2018; 44: 493-499.
40. Tobita H., Sato S., Miyake T., Ishihara S., Kinoshita Y. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label, uncontrolled study // *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017; 87: 13-19.
41. Choi D. H., Jung C. H., Mok J. O., Kim C. H., Kang S. K., Kim B. Y. Effect of dapagliflozin on alanine aminotransferase improvement in type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease // *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33: 387-394.
42. Wang D., Luo Y., Wang X., Orlicky D. J., Myakala K., Yang P., Levi M. The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Renal and Liver Disease in Western Diet Induced Obesity Mice // *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (1): 137. DOI: 10.3390/ijms19010137.
43. Gastaldelli A., Repetto E., Guja C., Hardy E., Han J., Jabbour S. A., Ferrannini E. Exenatide and dapagliflozin combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22 (3): 393-403. DOI: 10.1111/dom.13907.
44. Choi D. H., Jung C. H., Mok J. O., Kim C. H., Kang S. K., Kim B. Y. Effect of Dapagliflozin on Alanine Aminotransferase Improvement in Type 2 Diabetes Mellitus with Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33 (3): 387-394. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.3.387.
45. Ribeiro Dos Santos L., Baer Filho. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease with dapagliflozin in non-diabetic patients R. // *Metabol Open*. 2020; 5: 100028. DOI: 10.1016/j.metop.2020.100028.
46. Shao S. C., Chang K. C., Chien R. N., Lin S. J., Hung M. J., Chan Y. Y., Kao Yang Y. H., Lai E. C. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on serum alanine aminotransferase levels in people with type 2 diabetes: A multi-institutional cohort study // *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22 (1): 128-134. DOI: 10.1111/dom.13875.
47. Yabiku K., Nakamoto K., Tsubakimoto M. J. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition on Glucose Metabolism, Liver Function, Ascites, and Hemodynamics in a Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes // *Diabetes Res*. 2020; 2020: 1682904. DOI: 10.1155/2020/1682904.
48. Kuchay M. S., Krishan S., Mishra S. K., Farooqui K. J., Singh M. K., Wasir J. S., Bansal B., Kaur P., Javalikar G., Gill H. K., Choudhary N. S., Mithal A. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial) // *Diabetes Care*. 2018; 41 (8): 1801-1808. DOI: 10.2337/dc18-0165.2.
49. Shinozaki S., Tahara T., Lefor A. K., Ogura M. J. Long-term empagliflozin therapy improves levels of hepatic fibrosis marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus // *Med Invest*. 2020; 67 (3.4): 280-284. DOI: 10.2152/jmi.67.280.
50. Abdelhamid A. M., Elsheekh A. R., Abdelaziz R. R., Suddek G. M. Empagliflozin ameliorates ethanol-induced liver injury by modulating NF- κ B/Nrf-2/PPAR- γ interplay in mice // *Life Sci*. 2020; 256: 117908. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117908.
51. Taheri H., Malek M., Ismail-Beigi F., Zamani F., Sohrabi M., Reza Babaei M., Khamseh M. E. Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Adv Ther*. 2020; 37 (11): 4697-4708. DOI: 10.1007/s12325-020-01498-5.
52. Lee PCH., Gu Y., Yeung M. Y., Fong C. H. Y., Woo Y. C., Chow W. S., Tan K., Lam K. S. L. Dapagliflozin and Empagliflozin Ameliorate Hepatic Dysfunction Among Chinese Subjects with Diabetes in Part Through Glycemic Improvement: A Single-Center, Retrospective, Observational Study // *Diabetes Ther*. 2018; 9 (1): 285-295. DOI: 10.1007/s13300-017-0355-3.
53. Macha S., Rose P., Mattheus M., Cinca R., Pinnetti S., Broedl U. C., Woerle H. J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment // *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (2): 118-123. DOI: 10.1111/dom.12183.
54. Inoue M., Hayashi A., Taguchi T., Arai R., Sasaki S., Takano K., et al. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease // *J Diabetes Investig*. 2018 Nov 21.
55. Seko Y., Sumida Y., Sasaki K., Itoh Y., Iijima H., Hashimoto T., Ishii S., Inagaki N. J. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials // *Gastroenterol*. 2018; 53 (1): 140-151. DOI: 10.1007/s00535-017-1364-8.
56. Itani T., Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study // *Obes Sci Pract*. 2018; 4 (5): 477-482. DOI: 10.1002/osp4.294.
57. Akuta N., Kawamura Y., Fujiyama S., Sezaki H., Hosaka T., Kobayashi M., Kobayashi M., Saitoh S., Suzuki F., Suzuki Y., Arase Y., Ikeda K., Kumada H. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology // *H. Intern Med*. 2020; 59 (16): 1931-1937. DOI: 10.2169/internalmedicine.4398-19.
58. Ozutsumi T., Namisaki T., Shimozato N., Kaji K., Tsuji Y., Kaya D., Fujinaga Y., Furukawa M., Nakanishi K., Sato S., Sawada Y., Saikawa S., Kitagawa K., Takaya H., Kawaratani H., Kitade M., Moriya K., Noguchi R., Akahane T., Mitoro A., Yoshiji H. Combined Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor (Canagliflozin) and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor (Teneligliptin) Alleviates NASH Progression in A Non-Diabetic Rat Model of Steatohepatitis // *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (6): 2164. DOI: 10.3390/ijms21062164.
59. Devineni D., Curtin C. R., Marbury T. C., Smith W., Vaccaro N., Wexler D., Vandeboesch A., Rusch S., Stieltjes H., Wajs E. Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor // *Clin Ther*. 2015; 37 (3): 610-628.

Сведения об авторах:

Моргунев Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РUDH; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; morgunov.ly@mail.ru

Мамедгусейнов Хафиз Суреддинович, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РUDH; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; hafiz094@bk.ru

Information about the authors:

Leonid Yu. Morgunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics at the Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; morgunov.ly@mail.ru
Khafiz S. Mamedguseinov, PhD student of the Department of Hospital Therapy with a course of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics at the Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; hafiz094@bk.ru

Оценка качества жизни как фактор оптимизации пациент-ориентированной терапии детей с сахарным диабетом 1 типа дошкольного возраста

И. Л. Никитина, ORCID: 0000-0003-4013-0785, nikitina0901@gmail.com

А. О. Плаксина, ORCID: 0000-0002-7942-7271, plananyuta@yandex.ru

А. В. Павлов, ORCID: 0000-0002-7822-9898, whitepavlik@gmail.com

И. А. Кельмансон, ORCID: 0000-0002-4449-2786, iakelmanson@hotmail.com

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме. Оценка качества жизни с точки зрения ребенка, больного сахарным диабетом 1 типа, и его родителей имеет важность для планирования терапии, но может существенно различаться. Целью работы было оценить качество жизни детей дошкольного возраста и их матерей для оптимизации пациент-ориентированных схем лечения и улучшения метаболического контроля диабета. Обследованы 35 детей в возрасте 4-6 лет (19 мальчиков и 16 девочек), больных сахарным диабетом 1 типа, находящихся на лечении в клинике Центра. Для оценки качества жизни использовали русифицированную версию опросника KINDL для детей дошкольного возраста и их матерей. Оценка проводилась по шкалам физического и эмоционального благополучия, самооценки, семейных отношений, взаимоотношения с друзьями, ежедневного функционирования, влияния заболевания, а также суммарных показателей качества жизни по 100-балльной шкале. Статистическая обработка данных проведена с использованием прикладной программы JAMOV 1.6. Статистически значимые различия были выявлены по шкале суммарной оценки качества жизни, а также по шкалам влияния заболевания и эмоционального благополучия на качество жизни. Установлены более низкие оценки суммарного качества жизни, а также влияния на него заболевания, по мнению матерей по сравнению с детьми с сахарным диабетом 1 типа. Напротив, оценка влияния эмоционального благополучия на качество жизни при сахарном диабете 1 типа была более высокой со стороны матерей по сравнению с их детьми. Наиболее значимое модифицирующее влияние на исследуемые показатели было установлено по факторам образования матери, семейного положения, способа введения инсулина и улучшения контроля диабета. Оценка качества жизни может различаться по мнению детей с сахарным диабетом 1 типа и их матерей. Выявленные особенности рекомендуется использовать в планировании пациент-ориентированных программ лечения диабета и в работе школ сахарного диабета.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, качество жизни, опросник KINDL.

Для цитирования: Никитина И. Л., Плаксина А. О., Павлов А. В., Кельмансон И. А. Оценка качества жизни как фактор оптимизации пациент-ориентированной терапии детей с сахарным диабетом 1 типа дошкольного возраста // *Лечащий Врач*. 2021; 12 (24): 34-39. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.005

Assessment quality of life as a factor for the improvement of patient-focused therapy of the preschool children with type 1 diabetes

Irina L. Nikitina, ORCID: 0000-0003-4013-0785, nikitina0901@gmail.com

Anna O. Plaksina, ORCID: 0000-0002-7942-7271, plananyuta@yandex.ru

Aleksandr V. Pavlov, ORCID: 0000-0002-7822-9898, whitepavlik@gmail.com

Igor A. Kelmanson, ORCID: 0000-0002-4449-2786, iakelmanson@hotmail.com

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract. Assessment of Health Related Quality of Life (HRQoL) features frequently assesses both the child and their mothers perspectives in preschool children with diabetes mellitus type 1 (T1DM), but parent-proxy and child self-reports may differ, and knowledge of

these differences are not enough. The aim was to investigate HRQoL assessed by preschool children with T1DM and by their mothers, potential differences in the children-maternal estimates and the factors influencing these discrepancies. 35 preschool children (16 girls from 4-to-6-year-old) with T1DM underwent the self-report KINDL questionnaire for children aged 4-6 years (Kiddy-KINDL for children). Their mothers underwent the parental version (Kiddy-KINDL for parents). Both versions enable measuring child HRQoL in physical, emotional wellbeing, self-esteem, family, friends, everyday functioning, and the disease dimensions, as well as KINDL total on a 0-100 scale. Statistically significant differences were found on the scale of the total assessment of the quality of life, as well as on the scales of the impact of disease and emotional well-being on the quality of life. Lower estimates of the total quality of life, as well as the effect of the disease on it, in the opinion of mothers, compared with children with type 1 diabetes, were established. In contrast, the assessment of the impact of emotional well-being on the quality of life in type 1 diabetes was higher on the part of mothers compared to their children. The most significant modifying effect on the studied parameters was found for the factors of mother's education, marital status, method of insulin administration, and improved diabetes control. The assessment of the quality of life may differ according to the opinion of children with type 1 diabetes and their mothers. The identified features are recommended for use in planning patient-oriented diabetes treatment programs and in the work of «diabetes schools».

Keywords: children, diabetes mellitus, health related quality of life, KINDL.

For citation: Nikitina I. L., Plaksina A. O., Pavlov A. V., Kelmanson I. A. Assessment quality of life as a factor for the improvement of patient-focused therapy of the preschool children with type 1 diabetes // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 34-39. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.005

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) относится к числу хронических заболеваний, имеет постоянную тенденцию к росту заболеваемости, характеризуется высоким риском ранней инвалидизации и сокращения продолжительности жизни, связанным с развитием сосудистых осложнений и утратой функциональной активности важных для жизнеобеспечения органов и систем. Дебют в детском и молодом взрослом возрасте, типичный для данного типа диабета, значительно омолаживает возраст наступления данной группы осложнений. Единственным надежным способом предотвращения нежелательных событий является адекватный метаболический контроль заболевания, заключающийся в поддержании максимально близкого к физиологическому уровня гликемии [1, 2]. Следует отметить, что негативное влияние гипергликемии на соматическое здоровье, развитие и сосудистые риски установлено не только при СД 1 типа, но и при всех типах диабета, включая гестационный [3].

Критерии компенсации СД 1 типа неоднократно пересматривались с тенденцией к приближению рекомендуемого уровня гликемии к физиологическим значениям. В соответствии с рекомендациями Международного общества диабета у детей и подростков

(International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, или ISPAD) последнего пересмотра (2018 г.), а также отечественными Клиническими рекомендациями по СД 1 типа у детей (2019 г.), целью гликемического контроля при СД 1 типа является уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} ниже 7% [4, 5]. Однако, как было отмечено в резолюции научно-консультативного совета по применению технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием, «в настоящий момент подходы к управлению СД должны включать не только контроль гликемии, но и минимизацию рисков развития гипогликемии, а также уменьшение вариабельности глюкозы» [6]. Это возможно при оптимальном использовании новых технологий терапии и контроля диабета, которые в последние годы все шире внедряются в клиническую практику.

Речь идет о технологиях непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ) в реальном времени и слепом режиме, с возможностью ретроспективного анализа данных, о совершенствовании фармакодинамических свойств препаратов инсулина, о внедрении в управление диабетом цифровых технологий, позволяющих создавать «виртуальные клиники», «смарт-госпитали». Так, анализ баз данных в Германии и Австрии за период с 1995 по 2017 г. показал, что

использование инсулиновых помп в популяции детей и молодых взрослых (средний возраст — 17,9 года) возросло с 1% в 1995 г. до 53% в 2017 г., а применение систем НМГ — с 10% в 2006 г. до 38% в 2017 г. Данные тенденции прослеживаются в регистрах диабета скандинавских стран, США, Канады и др. [7-9].

Однако в течение последних лет на фоне все возрастающих технологических возможностей контроля диабета специалисты начали отмечать парадоксальную тенденцию к снижению их использования. В ряде экономически развитых стран было отмечено прекращение использования инсулиновых помп, отказ от НМГ. Анализ ситуации показал, что ожидаемым результатом явилось ухудшение метаболического контроля СД 1 типа. Так, по данным диабетических регистров 35 штатов США, установлен рост медианы HbA_{1c} за трехлетний период 2016-2018 гг. по сравнению с таковым в 2010-2012 гг. Целевого уровня HbA_{1c} достигали лишь 17% детей и подростков и 21% молодых взрослых с СД 1 типа [9-11]. Данные наблюдения получили название «парадокс технологий» и заставили серьезно задуматься о его причинах.

Хорошо известно, что лечение СД 1 типа многокомпонентно, включает не только заместительную инсулинотерапию, но и регламентацию питания, физических нагрузок, формирование

определенного образа жизни пациента с хроническим заболеванием. Пациент, а в педиатрической популяции и его родители, может истощиться психологически и эмоционально, уставать от постоянной регламентации жизнедеятельности, что часто усугубляется недопониманием предъявляемых требований, различной способностью к восприятию постоянно обновляемой информации, различиями в социальных и индивидуальных условиях и характеристиках, что обуславливает обязательное включение во все программы помощи больным диабетом профессиональной психологической поддержки.

Так, в последней редакции рекомендаций (ISPAD) (2018 г.) в главе, посвященной психологической поддержке при СД 1 типа, фокус внимания сосредоточен на депрессивных состояниях, расстройствах пищевого поведения, анализе школьной адаптации и особенностей когнитивных функций, дистрессе родителей, влиянии демографических факторов. Помимо того, сделан акцент на изучении факторов, влияющих на качество жизни детей с диабетом и их родителей и на актуальность проведения исследований в данной области. Это важно для разработки технологий психологической и поведенческой коррекции, что в целом направлено на улучшение контроля диабета. Ведь на настоящем этапе постоянно развивающихся объективных технологий лечения диабета важно повысить понимание роли субъективного фактора, т. е. ориентировать схемы терапии на конкретного пациента с учетом его психологического портрета и оценки качества жизни [12].

Известно, что комплекс лечебно-диагностических мероприятий у детей дошкольного возраста с диагностированным СД 1 типа предполагает активное участие самих пациентов и членов семьи, что отражается на оценках показателей качества жизни, связанного со здоровьем. При этом субъективное восприятие детьми и их родителями качества жизни может различаться, что требует своего учета при

Таблица Оценка показателей качества жизни по опроснику KINDL (детей и их матерей) / Assessment Quality of life in children and their mothers (KINDL questionnaire)					
Шкала KINDL	Оценка детей	Оценка матерей	p (критерий Вилкоксона W)	p скорректированное	Выраженность эффекта (ранговая бисериальная корреляция)
*KINDL суммарно	62,9 (23,9) 69,4 [25-92]	40,7 (11,4) 42,1 [26-55]	< 0,001	0,007	0,886
Физическое функционирование	65,0 (27,9) 75 [25-100]	55,5 (8,9) 56 [38-69]	0,031	0,055	0,424
*Эмоциональное благополучие	62,9 (29,9) 75 [25-100]	77,1 (18,5) 88 [50-94]	0,007	0,025	0,540
Самооценка	68,5 (21,8) 69 [25-100]	62,2 (15,7) 62 [25-88]	0,072	0,102	0,349
Семья	72,6 (30,3) 75 [25-100]	80,8 (11,2) 81 [69-100]	0,112	0,132	0,333
Друзья	78,0 (24,8) 78 [25-100]	78,9 (18,8) 81 [38-100]	0,558	0,564	0,126
Ежедневное функционирование	62,9 (27,4) 75 [25-100]	64,3 (21,1) 63 [25-94]	0,788	0,696	0,058
*Заболевание	53,2 (30,3) 53 [0-100]	42,0 (23,8) 42 [4-88]	0,019	0,045	0,454
Примечание. Показатели представлены: верхняя строка — среднее (среднеквадратическое отклонение), нижняя строка — медиана [минимальное и максимальное значения]. * Достоверные различия.					

оптимизации ведения таких пациентов. Недостаточная изученность данного вопроса послужила основанием для проведения настоящего исследования.

Пациенты и методы исследования

В исследование включены 35 детей в возрасте 4-6 лет (19 мальчиков, 16 девочек), отобранных методом «случайной выборки». Критерием включения был ранее диагностированный СД 1 типа. Все дети были стационарно обследованы и находились на лечении в клинике ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова в 2020-2021 г. Длительность заболевания составила в среднем 2,1 года (от 1 до 5 лет). Значения HbA_{1c} в группе находились в пределах от 5,5% до 11,2% (среднее значение — 7,4%), при этом гликемический контроль по данному показателю ($HbA_{1c} < 7\%$) был достигнут у 54% пациентов (19 чел.).

Все пациенты получали инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, из них 37% (13 чел.) — путем введения инсулина посредством инсулиновой

помпы. Качество жизни было изучено с использованием русскоязычной версии опросника KINDL для детей 3-6 лет. Детям было предложено ответить на вопросы, характеризующие качество их жизни, а матерям — на вопросы «родительской» версии того же опросника относительно качества жизни их детей. Обе версии опросника KINDL дают оценку ряда показателей качества жизни, а именно физического и эмоционального благополучия, самооценки, семейных отношений, взаимоотношений с друзьями, ежедневного функционирования, влияния заболевания, а также суммарных показателей качества жизни по 100-балльной шкале [13].

Статистическая обработка данных проведена с использованием прикладной программы JAMOV 1.6. Проводилось парное сопоставление показателей с оценкой достоверности различий при помощи критерия Вилкоксона, с вычислением поправки на множественные сопоставления. Для

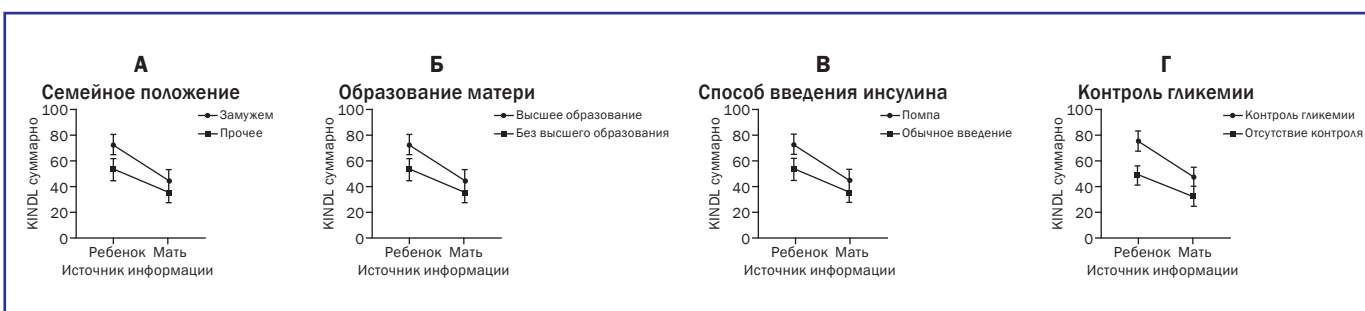


Рис. 1. Связь отдельных модифицирующих факторов и суммарных оценок качества жизни по опроснику, даваемых самими детьми и их матерями. Приведены рассчитанные маргинальные средние значения и 95% доверительные интервалы / Correlations between modifying factors and total quality of life in children and their mothers (marginal mean values and 95% CI)

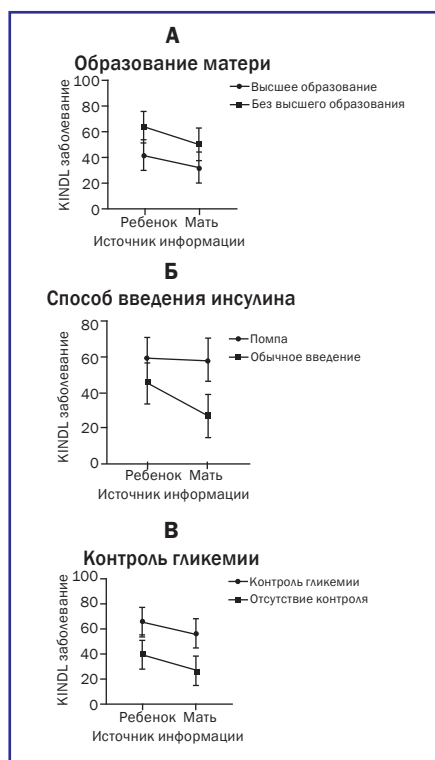


Рис. 2. Связь отдельных модифицирующих факторов и оценок влияния заболевания на качество жизни по опроснику, даваемых самими детьми и их матерями. Приведены рассчитанные маргинальные средние значения и 95% доверительные интервалы / Correlations between modifying factors, assessment by children and their mothers on the KINDL questionnaire «Disease» score (marginal mean values and 95% CI)

оценки выраженности эффекта применялся ранговый бисериальный коэффициент корреляции. Значения 0,1, 0,3 и 0,5 расценивались как малая, средняя и большая выраженность эффекта соответственно. Для установления воз-

можного модифицирующего влияния отдельных клинических и социально-демографических характеристик на различия оценок, даваемых детьми и их матерями, применялся дисперсионный анализ повторных измерений, в котором оценки тех и других рассматривались как повторные измерения, а потенциальный модифицирующий фактор выступал в качестве кофактора (mixed model repeated measures ANOVA). Достоверность ассоциаций оценивалась на основе критерия F, а выраженность эффекта — на основе парциального показателя $\eta^2 p$. Значения 0,01, 0,06 и 0,14 соответствовали малой, средней и большой выраженности эффекта.

Результаты

На первом этапе исследования были проведены парные сопоставления отдельных шкал опросника и суммарных показателей (табл.). Статистически значимые различия в оценке составляющих качества жизни детей и их матерей были установлены по следующим шкалам: суммарная оценка качества жизни, влияние заболевания на качество жизни и влияние эмоционального благополучия на качество жизни. Для уточнения характера различий в оценке качества жизни именно эти шкалы были подвергнуты более глубокому изучению на следующем этапе исследования.

По шкале суммарной оценки качества жизни выявлено, что матери давали статистически достоверно более низкие суммарные оценки качества жизни по сравнению с оценками их детей. Результаты дисперсионного анализа не показали влияния таких факторов,

как пол, возраст ребенка, возраст матери, длительность заболевания, наличие сиблингов, на выявленные различия в суммарной оценке качества жизни. При этом установлено модифицирующее влияние ряда факторов. Так, зарегистрированность брака оказывала модифицирующее влияние ($F(1,33) = 6,61$, $p = 0,015$, $\eta^2 p = 0,167$), выражавшееся в более высокой оценке суммарных

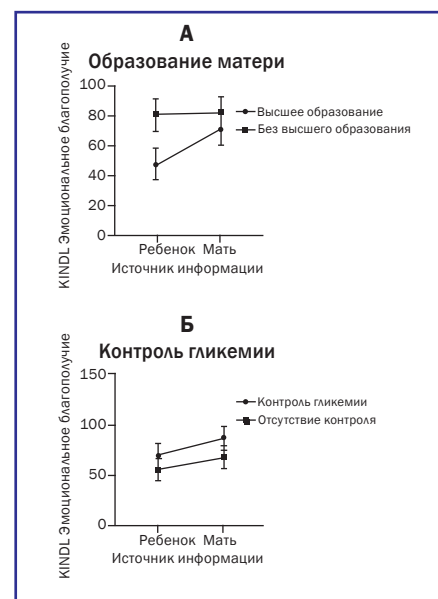


Рис. 3. Связь отдельных модифицирующих факторов и оценок показателей эмоционального благополучия по опроснику, даваемых самими детьми и их матерями. Приведены рассчитанные маргинальные средние значения и 95% доверительные интервалы / Correlations between modifying factors, assessment by children and their mothers on the KINDL questionnaire «Emotional and self-being» score (marginal mean values and 95% CI)

показателей качества жизни как детьми, так и их матерями в случаях зарегистрированного брака (рис. 1а). Образование матери также оказывало модифицирующее влияние ($F(1,33) = 4,41$, $p = 0,043$, $\eta^2p = 0,118$), однако противоположное предыдущему, — в семьях, где мать имела высшее образование, дети и матери оценивали качество жизни ниже, чем в случаях отсутствия у матери высшего образования (рис. 1б). Модифицирующее влияние оказывали способ введения препаратов инсулина ($F(1,33) = 7,29$, $p = 0,011$, $\eta^2p = 0,181$) (рис. 1в) и факт достижения контроля гликемии ($F(1,33) = 20,4$, $p < 0,001$, $\eta^2p = 0,382$) (рис. 1г). В данном случае как дети, так и матери существенно выше оценивали качество жизни при использовании помповой инсулинотерапии и достижении контроля гликемии.

Оценивая шкалу влияния заболевания на качество жизни, мы установили, что матери также дают статистически достоверно более низкие оценки по сравнению с оценками самих детей. При этом не было выявлено достоверного влияния пола, возраста ребенка, возраста матери, длительности заболевания, наличия сиблингов, а также семейного статуса матери. Модифицирующее влияние оказывали образование матери ($F(1,33) = 6,51$, $p = 0,016$, $\eta^2p = 0,165$) (рис. 2а), помповое введение инсулина ($F(1,33) = 8,37$, $p = 0,007$, $\eta^2p = 0,202$) (рис. 2б), достижение контроля гликемии ($F(1,33) = 15,4$, $p < 0,001$, $\eta^2p = 0,318$) (рис. 2в). Влияние заключалось в том, что дети и матери давали более низкие оценки в семьях с высшим образованием матери, более высокие — при использовании помповой инсулинотерапии и достижении контроля гликемии.

Результаты оценки по шкале влияния эмоционального благополучия на качество жизни отличались от описанных выше по другим шкалам. Так, дети проводили более низкие оценки эмоционального благополучия по сравнению с их матерями, причем различия были статистически достоверны. Данный факт свидетельствовал о недооценке матерями эмоционального неблаго-

получия их детей, больных СД 1 типа. Как и в предыдущих исследованиях, такие факторы, как пол, возраст ребенка, наличие сиблингов, возраст матери, длительность заболевания, способ введения инсулина, семейное положение матери, не показали достоверного влияния на выявленные закономерности. В данном разделе, как и в описанных выше, модифицирующее влияние было установлено по фактору образования матери ($F(1,33) = 12,8$, $p = 0,001$, $\eta^2p = 0,279$) (рис. 3а), и заключалось оно в более низких оценках эмоционального благополучия как составной части качества жизни при наличии у матери высшего образования. Дети в этом случае также давали более низкие оценки своего эмоционального благополучия. Модифицирующее влияние оказывал и факт достижения контроля гликемии ($F(1,33) = 5,79$, $p = 0,022$, $\eta^2p = 0,149$) (рис. 3б). При достижении лучшего контроля гликемии показатели эмоционального благополучия были более высокими.

Обсуждение и выводы

В ходе проведенного исследования были изучены как суммарные оценки качества жизни, так и роль отдельных факторов, способных оказать на него модифицирующее влияние, в сравнительном аспекте с точки зрения детей с СД 1 типа и их матерей. Выбранная для включения в исследование возрастная группа (дошкольники) представляет особый интерес, так как в данном возрасте достижение контроля диабета во многом зависит от родителей, но при этом и сам пациент уже формирует собственное представление о качестве жизни. В то же время эта возрастная группа, в отличие от подростков, является наименее изученной с точки зрения психоэмоционального благополучия и его влияния на качество жизни, при этом последнее, несомненно, требует оценки и учета при планировании программы лечения диабета для достижения успешных результатов.

В результате исследования были получены данные, свидетельствующие о несовпадении представлений о качестве жизни больных диабетом

дошкольников и их матерей. Так, матери склонны давать более пессимистичные оценки качества жизни ребенка в целом и оценки влияния заболевания на качество жизни по сравнению с самими детьми. Напротив, матери недооценивали степень эмоционального неблагополучия своих детей в сравнении с их собственной оценкой. Более низкие оценки как качества жизни в целом, так и влияния на него заболевания и эмоционального благополучия отмечались в семьях матерей с высшим образованием, как со стороны больных диабетом детей, так и их мам. Напротив, позитивное модифицирующее влияние на качество жизни, по мнению обеих групп респондентов, оказывали способ введения препаратов инсулина, а именно помповая инсулинотерапия, достижение успехов в контроле гликемии, а также воспитание ребенка в полной семье.

Выше обсуждались современные тенденции, касающиеся значительного развития высоких технологий в диабетологии, с одной стороны, и недостаточная, относительно ожидаемой, их результативность, с другой. С нашей точки зрения, оценка индивидуального клинического портрета и психологического фенотипа ребенка с СД 1 типа и его родителей, изучение факторов, влияющих на качество жизни, сопоставление отношения к перечисленным параметрам самого ребенка и членов его семьи могут стать основой планирования пациент-ориентированных терапевтических программ, направленных на оптимизацию лечебной работы с пациентами в части мотивации достижения метаболической компенсации диабета. Выявленные особенности оценки качества жизни также рекомендуется принимать во внимание при планировании индивидуальных программ занятий в школах СД. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Mayer-Davis E. J., Kahkoska A. R., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Gong X. C., Aschner P.,

- Craig M. E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents // *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (Suppl. 27): 7-20. DOI: 10.1111/pedi.12773.
2. Мухно В. А., Никитина И. Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии // *Забайкальский медицинский вестник*. 2009; 1: 53-64.
[Mikhno V. A., Nikitina I. L. Endothelial dysfunction as a risk factor for diabetes mellitus and cardiovascular pathology // *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2009; 1: 53-64.]
 3. Никитина И. Л., Конопля И. С., Полянская А. А., Лискина А. С., Попова П. В. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом // *Медицинский Совет*. 2017; 9: 14-20. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-14-20.
[Nikitina I. L., Konoplya I. S., Polyanskaya A. A., Liskina A. S., Popova P. V. Characteristics of the physical and psychomotor development of children born to mothers with gestational diabetes mellitus // *Meditsinskiy Sovet*. 2017; 9: 14-20. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-14-20.]
 4. DiMeglio D. A., Acerini C. L., Codner E., Craig M. E., Hofer S. E., Pillay K., Maahs D. M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (Suppl. 27): 105-114. DOI: 10.1111/pedi.12737.
 5. Сахарный диабет у детей. Клинические рекомендации, 2019. 91 с.
[Diabetes mellitus in children. Clinical practice guidelines, 2019. P. 91.]
 6. Петеркова В. А., Аметов А. С., Майоров А. Ю., Галстян Г. Р., Лаптев Д. Н., Черникова Н. А. Резолюции научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля» // *Сахарный диабет*. 2021; 24 (2): 185-192. DOI: 10.14341/DM12753.
[Peterkova V. A., Ametov A. S., Mayorov A. Yu., Galstyan G. R., Laptev D. N., Chernikova N. A. Resolutions of the Scientific Advisory Board «Application of Continuous Glucose Monitoring with Intermittent Scanning Technology to Achieve Glycemic Control» // *Sakharnyy diabet*. 2021; 24 (2): 185-192. DOI: 10.14341/DM12753.]
 7. Van den Boom L., Karges B., Auzanneau M., Rami-Merhar B., Lilienthal E., Von Sengbusch S., Datz N., Schroder C., Kapellen T., Laimer M., Schmid S. M., Muller H., Wolf J., Holl R. W. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017 // *Diabetes Care*. 2019; 42: 2050-2056. doi.org/10.2337/dc19-0345.
 8. Olsen B., Johannesen J., Fredheim S., Svensson J. Danish Society for Childhood and Adolescent Diabetes. Insulin pump treatment; increasing prevalence, and predictors for better metabolic outcome in Danish children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes*. 2015; 16 (4): 256-262. DOI: 10.1111/pedi.12164.
 9. Shulman R., Stukel T. A., Miller F. A., Newman A., Daneman D., Guttmann A. Insulin pump use and discontinuation in children and teens: a population-based cohort study in Ontario, Canada // *Pediatr Diabetes*. 2017; 18 (1): 33-44. DOI: 10.1111/pedi.12353.
 10. O'Connor M. R., Carlin K., Coker T., Zierler B., Pihoker C. Disparities in insulin pump therapy persist in youth with type 1 diabetes despite rising overall pump use rates // *J Pediatr Nurs*. 2019; 44: 16-21. DOI: 10.1016/j.pedn.2018.10.005.
 11. Foster N. C., Beck R. W., Miller K. M., Clements M. A., Rickets M. R., DiMeglio L. A., Maahs D. M., Tamborlane W. V., Bergenstal R., Smith E., Olson B. A., Garg S. K. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018 // *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21 (2): 66-72. DOI: 10.1089/dia.2018.0384.
 12. Delamater A. M., de Wit M., Vincent McDarby V., Malik J. A., Hilliard M. E., Elisabeth Northam E., Acerini C. L. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (Suppl. 27): 237-250. DOI: 10.1111/pedi.12736.
 13. Ravens-Siebere U., Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results // *Quality of life research*. 1998; 7 (5): 399-407. DOI: 10.1023/a:1008853819715.
- Сведения об авторах:**
Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета, заведующая НИЛ детской эндокринологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; nikitina0901@gmail.com
Плаксина Анна Олеговна, ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; plananyuta@yandex.ru
Павлов Александр Викторович, врач-педиатр, клинический ординатор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; whitepavlik@gmail.com
Кельмансон Игорь Александрович, д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета, ведущий научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; iakelmanson@hotmail.com
- Information about the authors:**
Irina L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases of the Faculty of General Medicine, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology at the Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russia; nikitina0901@gmail.com
Anna O. Plaksina, assistant of the Department of Childhood Diseases, Faculty of General Medicine at the Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russia; plananyuta@yandex.ru
Aleksandr V. Pavlov, pediatrician, Clinical Resident of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of General Medicine at the Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russia; whitepavlik@gmail.com
Igor A. Kelmanson, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases of the Faculty of General Medicine, Leading Researcher of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology at the Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russia; iakelmanson@hotmail.com

О роли диагностики заболеваний простаты на амбулаторном приеме терапевта

А. Л. Кебина, *elibrary.ru SPIN: 1173-3423, akebina@list.ru*

А. С. Сычёва, *elibrary.ru SPIN: 7563-0151, ORCID: 0000-0001-8804-9914, docsycheva@gmail.com*

А. Л. Вёрткин, *elibrary.ru SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, kafedrakf@mail.ru*

Г. Ю. Кнорринг, *ORCID: 0000-0003-4391-2889, knorring@mail.ru*

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Резюме. Злокачественные заболевания остаются важной проблемой медицины, при этом ее решение зависит от эффективности выявления ранних стадий онкозаболеваний на амбулаторном этапе, включая терапевтическое звено оказания медицинской помощи. Существующие в настоящее время подходы к пропаганде основ здорового образа жизни преимущественно направлены лишь на профилактику поведенческих факторов риска: табакокурения, нерационального питания, недостаточной физической активности и пагубного употребления алкоголя. При этом, по оценкам экспертов, даже воздействие только на них позволит предотвратить по меньшей мере 40% случаев развития злокачественных новообразований. В России организована 3-уровневая система оказания медицинской помощи. Именно первый уровень оказания первичной медико-санитарной помощи и должен обеспечивать профилактическую направленность здравоохранения: грамотная диспансеризация способна обеспечить существенный, до 30%, вклад в снижение общей смертности населения, в том числе и смертности от злокачественных новообразований. Первым звеном диагностики онкологического заболевания являются терапевты, к которым пациенты обращаются с жалобами общего характера (устоляемость, субфебрилитет, боли в суставах, дизурия и т. д.). Наиболее актуальными задачами в работе терапевта являются своевременное обнаружение опухолевого заболевания и направление больного на лечение к онкологу. Статья рассматривает возможности скрининговых мероприятий с участием терапевтов, врачей общей практики, предлагает специально разработанные алгоритмы диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы. Формирование навыков онкологической настороженности у врача первичного амбулаторного звена необходимо для раннего выявления и снижения частоты продвинутых стадий опухолей и более раннего начала специализированного лечения. Выявление симптоматики, подозрительной на злокачественные новообразования, с помощью алгоритмизированных подходов и последующая консультация пациента урологом или онкологом должны улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: онкологические заболевания, коморбидность, онкологическая настороженность, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак простаты.

Для цитирования: Кебина А. Л., Сычёва А. С., Вёрткин А. Л., Кнорринг Г. Ю. О роли диагностики заболеваний простаты на амбулаторном приеме терапевта // *Лечащий Врач*. 2021; 12 (24): 40-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.006

On the role of diagnosis of prostate diseases at the outpatient appointment of a therapist

Anastasiya L. Kebina, *elibrary.ru SPIN: 1173-3423, akebina@list.ru*

Aleksandra S. Sycheva, *elibrary.ru SPIN: 7563-0151, ORCID: 0000-0001-8804-9914, docsycheva@gmail.com*

Arkady L. Vertkin, *elibrary.ru SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, kafedrakf@mail.ru*

German Yu. Knorring, *ORCID: 0000-0003-4391-2889, knorring@mail.ru*

A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 27473, Russia

Abstract. Malignant diseases remain an important problem in medicine, while its solution depends on the effectiveness of detecting the early stages of cancer at the outpatient stage, including the therapeutic link in the provision of medical care. Currently existing approaches to the promotion of the foundations of a healthy lifestyle are mainly aimed only at the prevention of behavioral risk factors: tobacco smoking, unhealthy diet, insufficient physical activity and harmful use of alcohol. At the same time, according to experts, even exposure only to them will prevent at least 40% of cases of the development of malignant ovariances. A 3-tier system of medical care has been organized in Russia. It is the first level of primary health care that should ensure the prophylactic focus of health care: competent clinical examination is able to provide a significant, up to 30%, contribution to reducing the overall mortality of the population, including mortality from malignant neoplasms. The first stage in the diagnosis of oncological disease are therapists, to whom patients come with general complaints (fatigue, low-grade fever, joint pain, dysuria, etc.). The most urgent task in the work of a general practitioner is the timely detection of a tumor disease and referral of a patient for treatment to an oncologist. The article considers the possibilities of screening measures with the participation of therapists, general practitioners, and offers specially developed algorithms for the diagnosis of benign and malignant

neoplasms of the prostate gland. The formation of oncological alertness skills in a primary outpatient care physician is necessary for early detection and reduction of the incidence of advanced stages of tumors and earlier initiation of specialized treatment. Identification of symptoms suspicious of malignant neoplasms using algorithmic approaches and subsequent consultation with the patient by a specialist urologist or oncologist should improve treatment outcomes.

Keywords: oncological diseases, comorbidity, oncological alertness, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer.

For citation: Kebina A. L., Sycheva A. S., Vertkin A. L., Knorrning G. Yu. On the role of diagnosis of prostate diseases at the outpatient appointment of a therapist // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 40–44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.006

В настоящее время в нашей стране, как и во всем мире, отмечен стабильный рост заболеваемости онкологическими заболеваниями, что объясняется несколькими причинами, включая старение населения, экологические, экономические и другие факторы. В 2019 г. в РФ впервые выявленный диагноз злокачественных новообразований (ЗНО) был выставлен в 640 391 случае (291 497 мужчинам и 348 894 женщинам). Прирост по сравнению с 2018 г. составил 2,5% [1].

ЗНО как причина смертности занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, в 2015 г. они обусловили 15,5% смертей в РФ [1]. ЗНО в структуре смертности мужского населения составляют 16,4%, женского — 14,4%; в трудоспособном возрасте летальность от ЗНО занимает 16,0%, у женщин репродуктивного возраста — 16,3% [1]. Подсчитано, что в 2001–2005 г. Россия ежегодно теряла приблизительно 6,5 млрд долларов на лечение ЗНО, в 2011–2015 г. ежегодные потери составляли около 8,1 млрд долларов (около 0,24% ВВП) [2].

К ведущим медико-социальным причинам высоких показателей смертности от ЗНО относят:

- позднее обращение населения за медицинской помощью;
- недостаточный уровень онкологической настороженности у медицинских работников;
- недостатки маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО [3, 4].

Более половины смертей людей трудоспособного возраста в РФ приходится на заболевания так называемой предотвратимой смертности и еще около трети — на причины, зависящие от первичной и вторичной профилактики, качества оказываемой медицинской помощи. Ведущим фактором увеличения продолжительности жизни населения является профилактика, рассматриваемая как активный метод укрепления и сохранения здоровья населения. Относительно онкозаболеваний эту мысль четко сформулировал Николай Николаевич Трапезников, идеолог противораковой борьбы

в нашей стране: «Своевременно заподозрить злокачественное новообразование можно только при наличии у врача постоянной онкологической настороженности, умения провести углубленный и вдумчивый опрос больного, правильно истолковать жалобы и динамику развития заболевания». Однако существующие в настоящее время подходы к пропаганде основ здорового образа жизни преимущественно направлены лишь на профилактику поведенческих факторов риска — табакокурения, нерационального питания, недостаточной физической активности и пагубного употребления алкоголя. При этом, по оценкам экспертов, даже воздействие только на них позволит предотвратить по меньшей мере 40% случаев ЗНО [1, 3].

В России организована трехуровневая система оказания медицинской помощи. Именно первый уровень оказания первичной медико-санитарной помощи и должен обеспечивать профилактическую направленность здравоохранения: грамотная диспансеризация способна обеспечить существенный, до 30%, вклад в снижение общей смертности населения, в том числе и смертности от ЗНО [3]. Необходимо повышение роли онкологической службы в первичном звене здравоохранения (амбулатории, поликлиники), а мероприятиям по диспансеризации взрослого населения, играющей важную роль в раннем выявлении онкологических заболеваний, как и факторам риска их развития, должно уделяться особое внимание [4, 5].

Первым этапом диагностики онкологического заболевания является уровень терапевтов, к которым пациенты обращаются с жалобами общего характера (утомляемость, субфебрилитет, боли в суставах, дизурия и т. д.). Наиболее актуальная задача терапевта состоит в своевременном выявлении опухолевого заболевания и направлении больного на лечение к онкологу [3, 4]. Существует недостаточная осведомленность и онкологическая настороженность среди медицинских работников, особенно в плане диагно-

стики рака легкого, молочной железы, колоректального рака и меланомы [6].

Роль терапевта в диагностике новообразований предстательной железы

В структуре самых частых локализаций ЗНО в РФ поражения предстательной железы (ПЖ) составляют около 7% [1]. Частота как ЗНО, так и доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) значительно увеличивается с возрастом. Симптоматика обоих заболеваний на начальных стадиях схожа и при выявлении на терапевтическом приеме требует обязательного назначения консультации уролога [7].

ДГПЖ (аденома ПЖ) — это доброкачественное аденоматозное разрастание периуретральной части предстательной железы. Симптомы соответствуют инфравезикальной обструкции — вялая струя мочи, колебания напора, поллакиурия, императивные позывы, ночная поллакиурия, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, выделение мочи по капле в конце мочеиспускания, уменьшение диаметра и силы струи мочи приводят к неуверенности и прерывистости мочеиспускания, императивное недержание или недержание при переполнении мочевого пузыря и острая задержка мочи. Напряжение, необходимое для опорожнения, может вызвать застой в подслизистых венах простатической части уретры и мочевого пузыря, которые могут разрываться и приводить к гематурии. Напряжение также может быстро вызывать синокаротидный обморок, а в течение длительного периода — расширение геморроидальных вен или появление паховых грыж [7, 8].

При наличии опухоли ПЖ присоединяются симптомы, связанные с ее местным прогрессированием (гемоспермия, гематурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, боль) и отдаленными метастазами (боль в костях) (рис. 1).

Роль терапевта состоит в умении заподозрить поражение ПЖ и назначить консультацию уролога. Безусловно, существуют рекомендованные и широко



применяемые в урологической практике опросники, например, Международная шкала оценки симптомов со стороны простаты IPSS (International Prostate Symptom Score), которая позволяет оценить выраженность симптомов у пациентов с нарушением мочеиспускания. Однако наш опыт позволяет утверждать, что использование шкалы IPSS на терапевтическом приеме затруднительно, она применима в условиях университетской клиники/поликлиники, когда первичный сбор анамнеза и жалоб поручается студентам старших курсов или ординаторам [9].

Нами сформулирован перечень обязательных вопросов на амбулаторном приеме у терапевта:

- Просыпаетесь ночью, чтобы опорожнить мочевой пузырь?
- Уменьшилось напряжение струи мочи (вялое мочеиспускание)?
- Есть ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?
- Беспокоят трудно сдерживаемые позывы к мочеиспусканию?
- Участилось мочеиспускание в дневные часы?
- Уменьшилось ли в целом количество мочи?
- Есть затруднения в начале мочеиспускания?

Все перечисленные жалобы объединяют под общим названием — симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП). Этот термин обозначает совокупность признаков расстройства моче-

испускания у больных ДГПЖ и самых разных заболеваний нижних мочевых путей. Из всех СНМП наиболее специфичны для ДГПЖ и более всего нарушают качество жизни пациентов частое мочеиспускание и вялая струя мочи.

Терапевта должно насторожить и наличие у пациента терапевтических заболеваний, при которых повышен риск развития ДГПЖ:

- избыточный вес;
- сахарный диабет;
- метаболический синдром;
- гиперхолестеринемия;
- сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз и т. д.);
- хроническая обструктивная болезнь легких.

В целом исследования свидетельствуют в пользу теории общности патогенеза заболеваний сердца, сосудов и головного мозга, связанных с атеросклерозом и возрастными гормональными изменениями, с одной стороны, и наличием атеросклероза как фактора ишемии, индуцирующей повреждение гладкой мускулатуры детрузора, ПЖ и мочевого пузыря, приводящее к развитию ДГПЖ, с другой [7]. Обсуждаются значение генетической предрасположенности, гормональных и сосудистых нарушений, особенностей питания и т. п. [7, 10–12]. Значима роль нарушений гормонального гомеостаза при раке ПЖ [13].

Для терапевтов очень важно, что ДГПЖ является одним из предикторов высокого риска тромбоэмболии

легочной артерии (ТЭЛА) — важнейшего летального осложнения заболеваний внутренних органов. В общей популяции фатальная ТЭЛА развивается у 60 человек на 100 000 населения. Важнейшими источниками ТЭЛА считаются являются тромбы глубоких вен голени и внутрисердечные тромбы [14]. Более 25% случаев ТЭЛА развиваются на фоне хирургических вмешательств, в частности — трансуретральной резекции ПЖ, которая сопряжена с умеренным общим риском ТЭЛА. У больных с ДГПЖ существует высокий и не связанный с оперативным лечением риск ТЭЛА. Источником ТЭЛА у таких пациентов являются тромбы глубоких вен таза, частота которых у больных с коморбидным статусом, отягощенным тяжелыми заболеваниями сердца и сосудов в клинической практике, недооценена. Возможно, именно это, учитывая распространенность ДГПЖ, служит одной из причин неадекватной прижизненной диагностики ТЭЛА: частота невыявленной при жизни ТЭЛА у умерших в многопрофильном стационаре больных терапевтического профиля достигает 20% (J. Hong и соавт., 2006). В целом частота ТЭЛА у больных с ДГПЖ терапевтического профиля, по данным собственного клинико-морфологического исследования, достигает 31% [14].

Минимальный перечень диагностических мероприятий при обращении больного с расстройствами мочеиспускания:

- сбор анамнеза;
- оценка суммарного балла по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях ПЖ по 35-балльной шкале (IPSS);
- общий анализ мочи;
- определение мочевины и креатинина в сыворотке крови;
- определение уровня простатспецифического антигена (ПСА);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, верхних мочевых путей и ПЖ, (абдоминальное и трансректальное) уродинамическое исследование (урофлоуметрия) — назначаются и проводятся урологом;
- определение наличия и количества остаточной мочи.

Несмотря на то, что наиболее частой причиной СНМП является ДГПЖ, их также могут вызывать инфекция нижних мочевых путей, рак мочевого пузыря или простаты — именно с этими заболеваниями проводится дифференциальный диагноз.



Назначить анализ крови на ПСА может и терапевт, однако интерпретация результатов должна учитывать ряд факторов. ПСА — не опухолево-специфичный, а органоспецифичный маркер, поэтому однократное выявление высоких показателей ПСА не может считаться безусловным признаком ЗНО. Отмечается важность определения уровня ПСА в динамике. Стандартными уровнями ПСА признаются:

- ПСА общий — 4 нг/мл и выше у пациента младше 60 лет;
- значение общего ПСА выше возрастных норм: 40-49 лет — 2,5 нг/мл; 50-59 лет — 3,5 нг/мл; 60-69 лет — 4,5 нг/мл; 70-79 лет — 6,5 нг/мл.

Врач общей практики или терапевт должны в срочном порядке направить пациента к урологу при наличии жалоб и выявлении «красных флажков» — признаков острой задержки мочи или подозрении на рак ПЖ.

Обсуждение

Предлагаемые алгоритмы апробированы в повседневной клинической амбулаторной практике и доказали свою жизнеспособность и эффективность. Так, в 2018 г. проведено исследование с использованием специализированного опросника в поликлиниках Тюмени. В исследовании приняли участие 25 467 пациентов, пришедших на прием к терапевту/врачу общей практики с любой причиной обращения. В ходе исследования врачи на приеме

целенаправленно задавали вопросы, касающиеся факторов рисков возникновения ЗНО, при подозрении на ЗНО пациенту назначали набор скрининговых исследований [15].

В результате внедрения программы выявляемость онкологических заболеваний составила 60,4% за первое полугодие 2018 г. против 56,3% за аналогичный период 2017 г. Отмечено, что алгоритмизированный подход к опросу/диагностике и ведению пациентов привел к повышению частоты раннего выявления ЗНО с 2% до 8% (обобщенные результаты отражены на рис. 2).

По конкретным локализациям были получены следующие результаты: выявляемость рака желудка выросла на 3%, ободочной кишки — на 2%, ЗНО трахеи, бронхов и легких — на 6%, молочной железы — на 1%, шейки матки — на 8%, ПЖ — на 2%.

Необходимость скрининга рака ПЖ подтверждается исследованиями и статистическим анализом: по величине прироста заболеваемости в России рак ПЖ занимал 1-е место за период 2000-2010 гг. (136,86%) [16]. При этом впервые выставленный диагноз рака ПЖ составляет не более 25% от числа больных с впервые установленным диагнозом ЗНО, что свидетельствует о низкой информированности населения и слабости системы ранней диагностики рака ПЖ. Однако годовая летальность от рака ПЖ на протяжении последних лет в РФ неуклонно снижается и,

например, в 2012 г. составила 10,4%, что в 1,5 раза меньше, чем в 2007 г., и в два раза ниже, чем в 2002 г., что подчеркивает курьезность данной патологии при своевременном выявлении [17]. Таким образом, скрининг и раннее выявление рака ПЖ имеют важное значение и могут проводиться в том числе и врачами общей практики и терапевтами [4, 16-18].

Заключение

Наличие у врача первичного звена четкого стереотипа онкологической настороженности может способствовать уменьшению количества продвинутых стадий опухолей вследствие начала специализированного лечения на более ранних этапах. В такой ситуации основная задача терапевта и врача общей практики состоит в выявлении подозрительной на ЗНО симптоматики с использованием алгоритмизированного подхода и направлении пациента в специализированное учреждение. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Ed. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. M.: MNIOR P. A. Herzen branch of the National Medical Research Center of Radiology, 2020. 252 p. (In Russ.)]
2. Barchuk A., Bespalov A., Huhtala H., et al. Productivity losses associated with premature mortality due to cancer in Russia: A population-wide study covering 2001-2030 // Scand J Public Health. 2019; 47 (5): 482-491. DOI: 10.1177/1403494819845565.
3. Александрова Л. М., Старинский В. В., Каприн А. Д. и соавт. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения // Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (1): 74-80. [Alexandrova L. M., Starinskiy V. V., Kaprin A. D. et al. Prevention of oncological diseases as the basis for interaction of the oncological service with primary health care // Research and practice in medicine. 2017; 4 (1): 74-80. (In Russ.)] DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-1-10.

4. Сычёва А. С., Кебина А. Л., Носова А. В., Вёрткин А. Л. Принципы онкологической настороженности на амбулаторном терапевтическом этапе // Лечащий Врач. 2021; 8: 48-52.
[Sycheva A. S., Kebina A. L., Nosova A. V., Vertkin A. L. The principles of oncological alertness at the outpatient therapeutic stage // Lechaschi Vrach. 2021; 8: 48-52. (In Russ.)]
5. Серёгина И. Ф., Драпкина О. М., Колоколов А. В., Шепель Р. Н., Булгакова Е. С., Иванова Е. С. Проблемные вопросы качества проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения и пути их решения // Вестник Росздравнадзора. 2020; 5-1: 51-59.
[Seregina I. F., Drapkina O. M., Kolokolov A. V., et al. Quality issues of preventive and prophylactic medical examinations of adult population and feasible solutions // Roszdravnadzor Bulletin. 2020; 5-1: 51-59. (In Russ.)]
6. Киселев И. Л., Хвостовой В. В., Долгин В. И. и соавт. Анализ общей онкологической настороженности у медицинских работников первичного звена. Материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии. М., 23-27 сентября 2019 г. С. 143.
[Kiselev I. L., Khvostova V. V., Dolgin V. I. et al. Analysis of malignancies among health care workers in primary care. Materials of the First International Forum of Oncology and Radiology. Moscow, September 23-27, 2019 p. 143. (In Russ.)]
7. Аденома простаты. Урология. Национальное руководство / Ред. Н. А. Лопаткин. М.: Гэотар-Медиа, 2013. 1024 с.
[Adenoma of the prostate. Urology. National leadership. Ed. N. A. Lopatkin. M.: Geotar-Media, 2013. 1024 p. (In Russ.)]
8. Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы // Урология. 2018; S1: 30-45.
[Pushkar D. Yu., Rasner P. I. Lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia // Urology. 2018; S1: 30-45. (In Russ.)]
9. Верткин А. Л. Пол и клиника // Медицинский алфавит. 2021; 7: 8-10.
[Vertkin A. L. Gender & Symptoms Med // Alphabet. 2021; 7: 8-10. (In Russ.)]
10. Рева С. А., Кудинова Н. И., Лалин С. В., Петров С. Б. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы // Вестник урологии. 2020; 8 (3): 103-110.
[Reva S. A., Kudina N. I., Lalin S. V., Petrov S. B. Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer // Urology Herald. 2020; 8 (3): 103-110. (In Russ.)]
DOI:10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110.
11. Верткин А. Л., Пушкарь Д. Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с.
[Vertkin A. L., Pushkar D. Yu. Age-related androgen deficiency and erectile dysfunction. M.: GEOTAR-Media, 2009. 176 p. (In Russ.)]
12. Понкратов С. В., Олексюк А. В., Олексюк И. Б., Козлов К. Л. Возраст как один из важнейших критериев диагностики рака предстательной железы // Успехи геронтологии. 2021; 3 (34): 404-408.
[Ponkratov S. V., Oleksjuk A. V., Oleksjuk I. B., Kozlov K. L. Age as one of the important criteria of prostate cancer diagnostic // Advances in Gerontology. 2021; 3 (34): 404-408. (In Russ.)]
13. Аляев Ю. Г., Безруков Е. А., Шестиперов П. А. Молекулярная патология рака предстательной железы: риск и прогностическая значимость основных маркеров // Онкоурология. 2006; 2: 45-50.
[Alyayev Yu. G., Bezrukov Ye. A., Shestiperv P. A. Molecular pathology of prostate cancer: diagnostic and prognostic value of major markers // Oncourology. 2006; 2: 45-50. (In Russ.)]
14. Вёрткин А. Л., Грицанчук А. М. Тромбоэмболия лёгочной артерии: эпидемия, о которой все молчат // Архив внутренней медицины. 2014; 1: 33-39.
[Vertkin A. L., Gritsanichuk A. M. Pulmonary embolism: an epidemic that everyone is silent about // Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2014; 1: 33-9. (In Russ.)]
15. Сычёва А. С., Верткин А. Л., Кебина А. Л. Онкологическая настороженность у пациентов на амбулаторном терапевтическом этапе // Медицинский алфавит. 2021; 7: 41-45.
[Sycheva A. S., Vertkin A. L., Kebina A. L. Oncological alertness in patients at outpatient therapeutic stage // Med. Alphabet. 2021; 7: 41-45. (In Russ.)]
16. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2013. 231 с.
[Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. The state of cancer care for the population of Russia in 2012. Moscow: MNI OI P. A. Herzen, 2013. 231 p. (In Russ.)]
17. Костин А. А., Старинский В. В., Самсонов Ю. В., Асратов А. Т. Анализ статистических данных об злокачественных новообразованиях // Исследования и практика в медицине. 2016; 1 (3): 66-78.
[Kostin A. A., Starinskiy V. V., Samsonov Yu. V., Asratov A. T. Analysis of statistical data on malignant neoplasms // Research and practice in medicine. 2016; 1 (3): 66-78. (In Russ.)]
18. Пушкарь Д. Ю., Говоров А. В., Васильев А. О. и соавт. Московская программа ранней диагностики и лечения рака предстательной железы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019; 27: 677-686.
[Pushkar D. Yu., Govorov A. V., Vasilyev A. O., et al. Moscow program of early detection and treatment of prostate cancer // Problems of social hygiene, public health and history of medicine. 2019; 27: 677-686. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Кебина Анастасия Леонидовна, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; akebina@list.ru

Сычёва Александра Сергеевна, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; docsycheva@gmail.com

Вёрткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Кнорринг Герман Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, 20/1; knorring@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya L. Kebina, assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia; akebina@list.ru

Aleksandra S. Sycheva, assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia; docsycheva@gmail.com

Arkady L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru

German Yu. Knorring, MD, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia; knorring@mail.ru

Особенности терапии бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в постковидном периоде

А. Г. Арутюнов^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Agarutyunov@mail.ru

Г. П. Арутюнов^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-6645-2515, arut@ossn.ru

Е. И. Тарловская^{1, 3}, ORCID: 0000-0002-9659-7010, etarlovskaya@mail.ru

Т. И. Батлук^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-0210-2321, tatianabatluk92@gmail.com

Р. А. Башкинов^{1, 4}, ORCID: 0000-0001-9344-1304, bashkinov-roman@mail.ru

Е. Д. Гордейчук^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-6334-907X, eg@euat.ru

А. Н. Ермилова^{1, 5}, ORCID: 0000-0002-5704-697X, stesha_22@mail.ru

А. В. Климова^{2, 6}, ORCID: 0000-0002-3176-7699, an_nikolaychuk@mail.ru

Т. В. Крюкова¹, tkryukova@euat.ru

Е. С. Мельников^{1, 4}, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Melnikovzhenya@mail.ru

М. А. Трубникова^{1, 7}, ORCID: 0000-0003-4116-096X, mtrubnikova@euat.ru

¹ Евразийская Ассоциация Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

⁴ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

⁵ ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ; 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, 3

⁶ ГБУЗ ГП № 134 ДЗМ; 117574, Россия, Москва, Новоясеневский пр., 24/2

⁷ ООО «Фрезениус Медиал Кеа Кубань»; 354000, Россия, Сочи, ул. Горького, 48

Резюме. С начала 2020 г. в мире распространилась инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, что в дальнейшем привело к пандемии COVID-19. Долгое время вопросы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией в остром периоде рассматривались как первоочередные. По мере накопления клинического опыта и данных о возбудителе новой коронавирусной инфекции стало очевидно, что проблема последствий перенесенного COVID-19 и ведения пациентов на постгоспитальном этапе является такой же важной. В силу прямой и опосредованной кардиотоксичности вируса SARS-CoV-2 особую группу риска на всех этапах составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому одной из важных задач мирового медицинского сообщества стала разработка способов улучшения качества и прогноза жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в постковидном периоде. В статье сделан обзор наиболее крупных исследований, включая данные регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)», по вопросу медикаментозной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с акцентом на бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов. В представленных работах терапия бета-адреноблокаторами продемонстрировала благоприятное влияние на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, снижение смертности на госпитальном и в отдаленном постгоспитальном периодах. Данные по применению блокаторов кальциевых каналов изучены в меньшей степени, но можно отметить, что данная группа препаратов является одной из самых часто назначаемых в терапии пациентов с сохранением стойких жалоб на повышение артериального давления на постгоспитальном этапе. Требуется дальнейшее изучение влияния отдельных классов антигипертензивных препаратов на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный период, сердечно-сосудистые заболевания, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, регистр АКТИВ.

Для цитирования: Арутюнов А. Г., Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Гордейчук Е. Д., Ермилова А. Н., Климова А. В., Крюкова Т. В., Мельников Е. С., Трубникова М. А. Особенности терапии бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в постковидном периоде // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 46-54. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.007

Beta-blocker and calcium-channel blocker therapy in patients with cardiovascular pathologies during post-COVID period

Aleksandr G. Arutyunov^{1,2}, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Agarutyunov@mail.ru

Grigory P. Arutyunov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6645-2515, arut@ossn.ru

Ekaterina I. Tarlovskaya^{1,3}, ORCID: 0000-0002-9659-7010, etarlovskaya@mail.ru

Tatiana I. Batluk^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0210-2321, tatianabatluk92@gmail.com

Roman A. Bashkinov^{1,4}, ORCID: 0000-0001-9344-1304, bashkinov-roman@mail.ru

Elizaveta D. Gordeychuk^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6334-907X, eg@euat.ru

Anastasiya N. Ermilova^{1,5}, ORCID: 0000-0002-5704-697X, stesha_22@mail.ru

Anastasiya V. Klimova^{2,6}, ORCID: 0000-0002-3176-7699, an_nikolaychuk@mail.ru

Tamara V. Kryukova¹, tkryukova@euat.ru

Evgeny S. Melnikov^{1,4}, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Melnikovzhenya@mail.ru

Marina A. Trubnikova^{1,7}, ORCID: 0000-0003-4116-096X, mtrubnikova@euat.ru

¹ Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

³ Volga Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 47 Piskarevsky Prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russia

⁵ Psychiatric clinical hospital named after P. Gannushkin; 3 Poteshnaya str., Moscow, 107076, Russia

⁶ Moscow City State Outpatient Hospital № 134; 24/2 Novoyasenevsky Ave., Moscow, 117574, Russia

⁷ LLC Fresenius Medical Care Kuban; 48 Gorky str., Sochi, 354000, Russia

Abstract. Early in 2020, the infection caused by SARS-CoV-2 emerged and caused the COVID-19 pandemic. For a long time, management of patients with the acute novel coronavirus infection was of primary importance. With accumulation of clinical information and data on the causative agents of novel coronavirus infection it became obvious that the COVID-19 consequences and post-hospital follow-up of patients are important as well. Due to the direct and mediated cardiac toxicity of SARS-CoV-2 virus, cardiovascular patients are at high risk at any stage of the disease. Therefore, one of the priorities for healthcare professionals is development of the ways to improve the quality and prognosis of life for cardiovascular patients in the post-COVID period. The article discusses large-scale studies including the data from the International Register «Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients» (ACTIV-SARS-CoV-2), as regards drug therapy of cardiovascular patients with a focus on beta-blockers and calcium-channel blockers. In mentioned publications, beta-blocker therapy demonstrated favourable impact on the novel coronavirus infection severity in cardiovascular patients, reduction in mortality rates during the hospital and post-hospital periods. Data on the use of calcium-channel blockers have been studied to a lesser extent; however, calcium-channel blockers are thought to be one of the most commonly prescribed groups in the therapy of patients with persistent complaints of high blood pressure at the post-hospital period. A study of the impact of some categories of antihypertensives on the outcome for cardiovascular patients with COVID-19 is warranted.

Keywords: COVID-19, post-COVID period, cardiovascular diseases, beta-blockers, calcium-channel blockers, ACTIV Register.

For citation: Arutyunov A. G., Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Batluk T. I., Bashkinov R. A., Gordeychuk E. D., Ermilova A. N., Klimova A. V., Kryukova T. V., Melnikov E. S., Trubnikova M. A. Beta-blocker and calcium-channel blocker therapy in patients with cardiovascular pathologies during post-COVID period // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 46-54. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.007

С начала 2020 г. во всем мире стремительно распространилась инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, которая в последующем привела к пандемии COVID-19 [1]. Вопросы, касающиеся тактики ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) в остром периоде, длительное время рассматривались как первоочередные [2, 3]. Однако с накоплением клинического опыта перед медицинским сообществом возникла не менее важная проблема последствий перенесенного COVID-19 — так называемый постковидный синдром — и ведения пациентов на постгоспитальном этапе. Постковидным синдромом считается состояние, характеризующееся симптомами, длящимися более 12 недель с момента манифестации НКИ, при отсутствии других объективных причин их возникновения [4].

Постковидный период представляет особую опасность сразу с двух сторон — это декомпенсация ранее присут-

ствовавших у пациента хронических заболеваний и возникновение новой патологии после перенесенной инфекции. Очевидно, что в условиях пандемии особую группу риска как на госпитальном, так и на постгоспитальном этапах составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Комбинация НКИ с ССЗ является вопросом, который требует дополнительного внимания в отношении определения тактики ведения и подбора рациональной терапии как в остром, так и в отдаленном периодах ведения пациента [5]. Сегодня накоплено достаточно данных, чтобы говорить о непосредственной роли вируса SARS-CoV-2 в прогрессировании имеющейся и формировании новой патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) [6]. В частности, известно, что COVID-19 может стимулировать симпатическую нервную систему за счет гипоксии, подавления активности рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Важную роль играют выраженность воспалительного процесса,

Таблица 1

Заболеваемость впервые выявленными патологиями в перерасчете на 100 тыс. населения в сравнении с заболеваемостью населения РФ за 2018 г. (впервые диагностированные заболевания) [26] / The incidence of newly diagnosed pathologies per 100 thousand population in comparison with the incidence of the population of the Russian Federation in 2018 (newly diagnosed diseases) [26]

Заболевание	Заболеваемость за 3 мес/12 мес (перерасчет на 100 тыс. населения)	Заболеваемость за 4-6 мес/12 мес (перерасчет на 100 тыс. населения)	Заболеваемость населения РФ за 12 мес 2018 г. (впервые диагностированные заболевания на 100 тыс. населения)
АГ (п/100 тыс.)	2334,0/9336	2980,0/11920,0	1047,9
ИБС (п/100 тыс.)	549,2/2196,8	1407,3/5629,2	710,2
Острый ИМ (п/100 тыс.)	45,8/183,2	248,3/993,2	138,2

а именно повреждение миокарда в рамках цитокинового шторма, на фоне увеличения синтеза и активности интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), и прямая кардиотоксичность вируса *SARS-CoV-2*. Установлено, что формирующаяся при COVID-19 эндотелиальная дисфункция существенно увеличивает риск тромботических осложнений в сосудах разного калибра, включая коронарные [7-13]. Эти данные могут объяснять частую встречаемость неконтролируемого артериального давления (АД) и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в период реконвалесценции после НКИ [14]. Исходя из этого, одной из важных задач мирового медицинского сообщества становится разработка способов и методов улучшения качества и прогноза жизни пациентов с ССЗ в постковидном периоде.

С целью сбора и систематизации клинических данных во многих странах мира были инициированы различные мировые регистры, в том числе Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование *SARS-CoV-2* (АКТИВ *SARS-CoV-2*), работа в котором объединила специалистов из 7 стран: России, Армении, Казахстана, Киргизии, Узбекистана, Беларуси и Молдовы [15]. Регистр АКТИВ включает в себя данные 12 месяцев наблюдения за пациентами после реконвалесценции от COVID-19. В отсутствие крупных метаанализов разрозненные данные литературы позволяют утверждать, что в ближайшем и отдаленном периоде после инфицирования вирусом *SARS-CoV-2* одними из наиболее частых жалоб пациентов являются учащенная ЧСС в покое и при нагрузке (около 10%), а также болевой синдром в области грудной клетки (от 12,3% до 28,9%) [16-21]. Анализ данных регистра АКТИВ в отдаленном периоде после инфицирования вирусом *SARS-CoV-2* (до 6 месяцев после выписки из стационара по поводу НКИ) также демонстрирует сохранение следующих жалоб: через 3 месяца 4,8% пациентов беспокоил болевой синдром в области грудной клетки, 11,2% отмечали чувство сердцебиения. Через 6 месяцев процент жалоб снижается незначительно. Так, 3,9% пациентов предъявляли жалобы на болевой синдром в области грудной клетки, 5,8% — на чувство сердцебиения [22].

Отдельный интерес представляет декомпенсация существовавших заболеваний ССС и формирование новых патологий. Встречаемость ишемической болезни сердца (ИБС) среди всех пациентов с НКИ составляла 4,2% в Китае и 9% в США [23]. Однако эти данные базируются в большей степени на первой волне, где доминировал исходный штамм *SARS-CoV-2*. При включении в анализ последовавших за ним штаммов — альфа, бета, гамма (что было сделано в регистре АКТИВ) наблюдается нараста-

ющее число пациентов с ССЗ, которое в совокупности достигает 21% [24, 25]. Так, в результате анализа данных 7500 пациентов из регистра АКТИВ были получены следующие результаты:

1. ИБС в анамнезе наблюдалась у 50,5% умерших в острый период пациентов, наличие ИБС увеличивало риск летального исхода в 3,8 раза (отношение шансов (ОШ) 3,829, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,032-4,836).

2. Дестабилизация (появление признаков нестабильной стенокардии, стойкая тахикардия, несмотря на регулярный прием препаратов) ранее существовавшей ИБС являлась третьей по частоте причиной обращения за внеплановой медицинской помощью спустя 3 и 6 месяцев после госпитализации по поводу НКИ.

3. В когорте евроазиатских пациентов регистра АКТИВ преобладали больные с впервые выявленными артериальной гипертензией (АГ) (41,5% и 46,7% спустя 3 и 4-6 месяцев соответственно) и ИБС (9,7% и 22,1% спустя 3 и 4-6 месяцев соответственно), а также наблюдались случаи острого инфаркта миокарда (ИМ) (0,8% через 3 месяца и 3,9% через 4-6 месяцев). Полученные данные существенно превышают показатели по заболеваемости населения РФ за 2018 г. (табл. 1).

Таким образом, приведенные данные объясняют причины развития стойких жалоб на тахикардию и сердцебиение в указанной популяции. НКИ запускает механизм тромботического поражения коронарного русла в совокупности с эндотелиальной дисфункцией. Эти изменения происходят на уже скомпрометированном миокарде, приводя к усилению гипоксии и запуску первичного компенсаторного механизма — стойкой тахикардии. Однако увеличение ЧСС в данном случае ведет лишь к укорочению диастолы и соответственно еще большему падению коронарного кровотока и перфузии миокарда, что подтверждается данными международных исследований [27].

В международной литературе имеется ограниченное количество рандомизированных клинических исследований и метаанализов по изучению влияния различных схем терапии пациентов с имеющимися или вновь возникшими ССЗ после НКИ. Бесспорным остается тот факт, что пациенты после НКИ формируют новую группу риска и перенесенный COVID-19 должен рассматриваться как повод к пересмотру схем применяемой терапии.

В настоящее время не вызывает сомнения эффективность и безопасность терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) на госпитальном и постгоспитальном этапах. При этом недостаточно данных

о безопасности и эффективности применения бета-адреноблокаторов (β -АБ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) при COVID-19.

Для обмена клиническим опытом ведения пациентов с ССЗ в постковидном периоде в мае 2021 г. был проведен Международный совет экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества, в составе которого были представители Армении, Беларуси, Германии, Италии, Казахстана, Киргизии, Молдавии, Португалии, России, Сербии, Словении, Узбекистана, Хорватии и Японии [28].

Применение бета-адреноблокаторов у пациентов с COVID-19

β -АБ за счет своего ингибирующего действия на симпатическую нервную систему уменьшают высвобождение ренина юктагломерулярными клетками в почках. Уменьшение секреции ренина, соответственно, способствует снижению активности в обеих ветвях ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и экспрессии рецептора АПФ2. Таким образом, β -АБ уменьшают количество рецепторов АПФ2, тем самым уменьшая возможности для проникновения *SARS-CoV-2* в клетки [29].

Имеются данные о способности β -АБ приводить к снижению смертности от острого респираторного дистресс-синдрома, септического шока и дыхательной недостаточности. Более того, они способны приводить к снижению воспаления (за счет ингибирования инфлам-масы NLRP3), уровня ИЛ-6 и уменьшать секрецию слизи, отек легких, тромбоэмболию легочной артерии и осложнения рефрактерной гипоксемии [30–32]. Таким образом, терапия β -АБ у пациентов с ИБС и НКИ приводила к снижению смертности на госпитальном этапе, о чем свидетельствуют данные международных и отечественных наблюдений.

Например, ретроспективное многоцентровое когортное исследование, проведенное L. Chouchana и соавт. [33] по оценке эффектов нескольких антигипертензивных препаратов (АГП) на внутрибольничную смертность от COVID-19, с последующим наблюдением не менее 30 дней, показало, что риск смертности был ниже в группе пациентов на терапии β -АБ (ОШ 0,80, 95% ДИ: 0,67–0,95) и БКК (ОШ 0,83, 95% ДИ: 0,70–0,99). В этом же исследовании показано, что при ограничении анализа монотерапией АГП эффективность β -АБ остается на том же уровне (ОШ 0,67, 95% ДИ: 0,48–0,93). Многоцентровое ретроспективное исследование F. Yan и соавт. [34] данных о 665 пациентах с COVID-19 и сопутствующей АГ показало, что использование β -АБ было связано со снижением смертности (ОШ 0,496, 95% ДИ: 0,268–0,919; $p = 0,026$), в том числе в группе пациентов старше 65 лет (ОШ 0,531, 95% ДИ: 0,286–0,988; $p = 0,046$).

Pinto-Sietsma и соавт. [35] провели анализ данных 880 пациентов с COVID-19 и АГ в Нидерландах и Германии. Наблюдаемые были сгруппированы по тяжелому и легкому течению НКИ. Всего 414 (47%) больных были пролечены перед госпитализацией как минимум одним АГП. Многофакторный анализ показал, что использование β -АБ было связано с более низким риском неблагоприятного исхода (отношение рисков (ОР) < 1). В исследовании T. K. Oh и соавт. [36] 101 657 пациентов из Южной Кореи с АГ старше 20 лет изучалось влияние применения пациентами АГП на процесс инфицирования *SARS-*

Таблица 2

Влияние терапии β -АБ на постгоспитальном этапе на смертность от сердечно-сосудистых причин [26] /
The effect of beta-blockers therapy at the post hospital stage on death from cardiovascular causes [26]

Прием АБ после выписки	Выжил	Умер	Смерть от сердечно-сосудистых причин	p
	N = 2230	N = 22	N = 11	
Не продолжает	217 (49,9%)	6 (100%)	4 (100%)	0,004
Продолжает	218 (50,1%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

CoV-2. В исследуемой когорте у 1889 пациентов (1,9%) был диагностирован COVID-19, среди которых летальность составляла 10,2%. В многофакторной модели использование β -АБ было связано со снижением на 18% риска заболеваемости COVID-19 (ОШ 0,82, 95% ДИ: 0,69–0,98; $p = 0,029$). Применение БКК было связано со снижением госпитальной смертности на 42% (ОШ: 0,58, 95% ДИ: 0,38–0,89; $p = 0,012$). Использование других АГП не влияло на риск инфицирования и госпитальную летальность. Подобные результаты наблюдались в исследовании, основанном на базе данных NHIS-COVID-19, в котором β -АБ продемонстрировали потенциальные преимущества в снижении заболеваемости COVID-19 среди пациентов с АГ [37]. Данные ретроспективного исследования 34 пациентов из Италии в возрасте 90 лет и старше с COVID-19 и ССЗ продемонстрировали значительную разницу по выживаемости между пациентами, получившими или не получившими β -АБ ($p = 0,008$). Согласно накопленным в ходе анализа данным сопутствующей терапии выживших и умерших пациентов, включенных в госпитальную ветвь регистра АКТИВ, доля больных с ИБС, АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получавших терапию β -АБ, среди выживших составила 43,6%, а среди умерших – 35,5% (ОШ 0,711; 95% ДИ: 0,543–0,930) [3, 38]. Ретроспективное когортное исследование P. Gao и соавт. [39] 79 пациентов в городе Ухань с COVID-19 показало, что аритмия часто встречается у тяжелобольных пациентов с COVID-19 и является третьей по частоте причиной смерти. Использование β -АБ было связано с более низким риском смерти (ОР 0,219 (95% ДИ: 0,066–0,722); $p = 0,013$).

Имеется недостаточное количество данных о применении β -АБ в постгоспитальном периоде. Тем не менее анализ регистра АКТИВ позволяет утверждать, что β -АБ назначались более интенсивно после перенесенного COVID-19, что приводило к снижению смертности и на постгоспитальном этапе. Однако отмечалась тенденция к снижению приверженности к назначаемой терапии. При этом наблюдался рост смертности от сердечно-сосудистых причин по мере прекращения приема β -АБ пациентами (табл. 2).

По данным регистра АКТИВ самым применяемым β -АБ был бисопролол, который является одним из наиболее высокоселективных препаратов данной фармакологической группы.

Отражением вышесказанного явилась позиция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического

общества. Так, было принято решение: при жалобах пациента на перебои в работе сердца и выявленную тахикардию после перенесенной НКИ рекомендовать назначение лекарственных средств для контроля ЧСС. Препаратами первой линии рекомендовано считать β -АБ. Также возможно применение БКК недигидропиридинового ряда и/или ингибиторов If-каналов [28]. Позиция по данному вопросу совпадает с рекомендациями Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов [40, 41].

Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с COVID-19

Известно, что ионизированный кальций (Ca^{2+}) регулирует многие внутриклеточные процессы благодаря своей активности в качестве вторичного посредника для передачи сигналов, в частности, Ca^{2+} необходим для проникновения вируса в клетки хозяина, экспрессии вирусных генов, процессинга вирусных белков, созревания и высвобождения вируса. Чтобы удовлетворить свои потребности в кальции, многие патогенные вирусы вызывают повышенный приток этих ионов через клеточные мембраны [42–47]. При многих вирусных заболеваниях концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови существенно снижается без медицинского вмешательства. Тяжелая гипокальциемия может вызвать судороги, онемение, аритмию, гипотонию и смерть. В связи с этим было выдвинуто предположение, что препараты, блокирующие ионный ток кальция, в частности БКК, могут быть эффективны в терапии НКИ.

Высказывается мнение, что сосудорасширяющие эффекты БКК в легких и сосудах могут иметь благоприятное влияние в отношении уменьшения воспаления, гиперкоагуляции, отека и местной вазоконстрикции, облегчая диффузию кислорода и выживание клеток хозяина [48]. I. Solaimanzadeh и соавт. [48] провели анализ данных 65 пациентов (Нью-Йорк, США) с АГ и COVID-19. В этом исследовании 24 пациента принимали БКК (амлодипин или нифедипин), 41 больной не принимал БКК во время госпитализации. Использование амлодипина или нифедипина было связано со значительно более низким уровнем летальности (14,6% против 50%, $p < 0,01$) и более низкой частотой искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (4,2% против 39%, $p < 0,01$). Т. Т. Choksiet и соавт. [49] в ретроспективном когортном исследовании 841 взрослого пациента оценивали влияние применения АГП на необходимость госпитализации больных COVID-19 и исход госпитального периода. В данном исследовании терапию БКК получали 277 пациентов (32,93%) и не получали 564 пациента (67,06%). Комбинация ИАПФ/БРА и БКК была связана со статистически значимым (45%) сокращением госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОШ 0,55, 95% ДИ: 0,32–0,94, $p = 0,029$). У пациентов, получавших ИАПФ/БРА и БКК, в полностью скорректированной модели наблюдалось незначительное снижение внутрибольничной смертности (ОШ 0,44, 95% ДИ: 0,16–1,18, $p = 0,10$). В группе тех, кто принимал ИАПФ/БРА и БКК, наблюдалась тенденция к снижению количества госпитализированных (ОР 0,52, 95% ДИ: 0,27–1,02, $p = 0,06$).

Исследование, проведенное во Франции [50] с использованием статистики из 39 больниц, показало, что терапия БКК была связана со снижением внутрибольнич-

Комбинация антигипертензивных препаратов при жалобах на повышенное артериальное давление на постгоспитальном этапе [57] / A combination of antihypertensive drugs for complaints of high blood pressure at the post hospital stage [57]				
Переменная	Exp (b)	p. value	2,5%	97,5%
Сартаны +	1,5171	0,00663	1,1213	2,0479
БКК +	1,4085	0,03812	1,0166	1,9439
Возраст	1,0104	0,08346	0,9987	1,0224

ной смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 и АГ (ОШ 0,82, 95% ДИ: 0,71–0,94, $p = 0,005$). L. K. Zhang и соавт. [51] проанализировали данные 96 пациентов с COVID-19 и единственным сопутствующим заболеванием в виде АГ. Среди этих пациентов 19 получали безилат амлодипина, 14 – принимали нифедипин, 8 – БРА/ИАПФ, у 45 пациентов не было данных о АГП и 1 не получал АГП. Летальность среди пациентов без терапии амлодипином безилатом составила 19,5% (15/77), а в группе на терапии амлодипином безилатом составила 0% (0/19) ($p = 0,037$). В исследовании Yan et al. [34], в котором подвергли анализу данные 655 больных АГ, оценивалось влияние терапии АГП на смертность и тяжесть заболевания по сравнению с пациентами без АГП. Было установлено, что клинические исходы заболевания на терапии БКК статистически значимо лучше у пациентов старше 65 лет (скорректированный ОШ = 0,22, 95% ДИ: 0,062–0,778, $p = 0,019$), жалоб на одышку у пациентов на терапии БКК было меньше как в общей когорте (ОР 0,283; 95% ДИ 0,141–0,567, $p < 0,001$), так и у пациентов старше 65 лет (ОР 0,166; 95% ДИ: 0,058–0,48, $p = 0,001$). В ретроспективном исследовании С. Peng et al. [52] пациентов с ССЗ и COVID-19 1078 (74,4%) больных получали терапию БКК и 371 пациент (25,6%) обходился без БКК. Было показано, что в группе с БКК смертность оказалась ниже (1,95% против 5,85%, ОШ 0,32; 95% ДИ: 0,13–0,76; $p = 0,0058$) и были более длительные дни госпитализации (медиана 16 дней против 13, $p < 0,0001$), чем в группе без БКК.

Кривые Каплана – Мейера показали, что в группе на терапии БКК была более высокая совокупная скорость излечения, чем в группе без БКК ($\chi^2 = 16,03$, $p < 0,0001$). Систематический обзор статей о применении БКК у пациентов с COVID-19 [53] на основе метаанализа семи исследований [33–56] 8413 пациентов с COVID-19 и ССЗ выявил значительное снижение риска смертности от всех причин при использовании БКК по сравнению с отсутствием БКК в терапии (ОШ 0,65; 95% ДИ: 0,49–0,86). Однако анализ чувствительности с помощью модели IVhet (выполненный из-за наличия гетерогенности) не выявил значительного снижения смертности при использовании БКК по сравнению с отсутствием БКК в терапии (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,52–1,09). В этом же систематическом обзоре при анализе 4 исследований [49–55] с 2618 пациентами с COVID-19 было выявлено значительное снижение вероятности более тяжелого течения инфекции при использовании БКК (ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,44–0,84). Несмотря на такие убедительные выводы, авторы всех упомянутых исследований открыто заявляют об ограничениях в своих работах: это отсутствие коррек-

ции на взаимодействие АГП между собой, отсутствие учета влияния всей коморбидности и небольшая когорта пациентов в каждом из исследований.

Единственной на данный момент базой по оценке отдаленных эффектов терапии, в том числе БКК, является регистр АКТИВ. Результаты многофакторного анализа влияния кардиологических групп препаратов на одышку как одну из самых распространенных жалоб в постковидном периоде в регистре АКТИВ продемонстрировали, что статистически значимым предиктором снижения риска одышки было наличие в терапии БКК спустя 6 месяцев после госпитализации ($p = 0,04645$). Влияние на исходы в госпитальном периоде в регистре АКТИВ терапия БКК не продемонстрировала. В то же время, по данным этого же наблюдения за пациентами на постгоспитальном этапе, сохранение жалоб на стойкое повышение АД, особенно у лиц с ранее существовавшей АГ, требовало применения комбинированной терапии, в частности иАПФ с БКК (табл. 3). Наиболее представленным в литературе БКК являлся амлодипин.

Заключение

В данный момент вопрос эффективности и безопасности терапии у пациентов с ССЗ и НКИ остается актуальным. В представленных работах терапия β -АБ продемонстрировала значительно более благоприятный прогноз влияния на тяжесть течения НКИ у пациентов с уже имеющимися ССЗ, отмечена положительная роль β -АБ на течение ССЗ в отдаленном периоде, особенно стоит отметить вклад терапии β -АБ в снижение смертности от сердечно-сосудистых причин как на госпитальном, так и на постгоспитальном этапах. Самым представленным в литературе по этому вопросу АБ является бисопролол.

Данные о применении БКК изучены в меньшей степени, остается открытым вопрос о долгосрочном эффекте их применения. Однако уже сейчас можно отметить, что группа БКК является одной из самых часто назначаемых в терапии пациентов с сохранением стойких жалоб на повышение АД на постгоспитальном этапе. Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2), проводимый Евразийской ассоциацией терапевтов, показал, что данные, полученные в евразийской популяции, соответствуют аналогичным показателям международных исследований по данной теме. Дальнейшее изучение влияния отдельных классов АГП на прогноз пациентов с ССЗ и COVID-19 является стратегической задачей, главная цель которой состоит в снижении смертности на госпитальном и постгоспитальном этапах. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Козилова Н. А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2 // Терапевтический архив. 2020; 92 (9). DOI: 10.26442/0403660.2020.09.000703.

- [Arutyunov G. P., Tarlovskaya Ye. I., Koziova N. A. i dr. Coordinated position of experts of the Eurasian Association of Physicians on the tactics of managing patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2 // Terapevticheskiy arkhiv. 2020; 92 (9). DOI: 10.26442/0403660.2020.09.000703.]
3. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и соавт. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (4): 4470. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>. [Arutyunov G. P., Tarlovskaya Ye. I., Arutyunov A. G., i soavt. International register «Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone infection with SARS-CoV-2» (ACTIVE SARS-CoV-2): analysis of predictors of unfavorable outcomes of the acute stage of a new coronavirus infection // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2021; 26 (4): 4470. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>.]
4. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management>.
5. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и соавт. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>. [Shlyakhto Ye. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P. i soavt. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system in the context of the COVID-19 pandemic // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2020; 25 (3): 3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>.]
6. Tadic M., Cuspidi C., Mancia G., Dell'Oro R., Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? // Pharmacol Res. 2020; 158: 104906. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104906.
7. Desai A. D., Boursiquot B. C., Melki L., Wan E. Y. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19 // Current Cardiology Reports. 2021; 2 (23). <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01434-7>.
8. Vlachakis P. K., Tentolouris A., Tousoulis D., Tentolouris N. Current data on the cardiovascular effects of COVID-19 // Hellenic Journal of Cardiology. 2020; 1 (61): 46-48. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.04.001>.
9. Talasz A. H., Kakavand H., Van Tassel B., Aghakouchakzadeh M., Sadehpour P., Dunn S., Geraiely B. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective // Cardiovascular Drugs and Therapy. 2021; 35: 249-259. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07037-2>.
10. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // J Cardiovasc Electrophysiol. 2020; 31 (5): 1003-1008. DOI: 10.1111/jce.14479. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32270559; PMCID: PMC7262150.
11. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // JAMA Cardiol. 2020; 5 (7): 831-840. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID: 32219363.
12. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020; 323: 1061. [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585).
13. Evans P. C., Rainger G. Ed., Mason J. C., Guzik T. J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hoefler I. E., Fragiadaki M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.-L., Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science // Cardiovascular Research. 2020; 14 (116): 2177-2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>.
14. Del Rio C., Collins L. F., Malani P. Long-term health consequences of COVID-19 // JAMA. 2020; 324: 1723-1724.
15. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: методология и дизайн // Кардиология. 2020; 60 (11): 35-37. DOI: 10.18087/cardio.11.n1398.

- [Arutyunov G. P., Tarlovskaya Ye. I., Arutyunov A. G. i dr. International register «Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone infection with SARS-CoV-2 (ACTIVE SARS-CoV-2)»: methodology and design // *Kardiologiya*. 2020; 60 (11): 35-37. DOI: 10.18087/cardio.11.n1398.]
16. Davis H. E., Assaf G. S., McCorkell L., Wei H., Low R. J., Re'em Y., Redfield S., Austin J. P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34308300; PMCID: PMC8280690.
17. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations // *Int J Clin Pract*. 2021; 75 (3): e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746. Epub 2020 Nov 3. PMID: 32991035; PMCID: PMC7536922.
18. Xiong Q., Xu M., Li J., Liu Y., Zhang J., Xu Y., Dong W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study // *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (1): 89-95. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979574; PMCID: PMC7510771.
19. Goërtz Y. M. J., Van Herck M., Delbressine J. M., Vaes A. W., Meys R., Machado F. V. C., Houben-Wilke S., Burtin C., Posthuma R., Franssen F. M. E., van Loon N., Hajian B., Spies Y., Vijlbrief H., van 't Hul A. J., Janssen D. J. A., Spruijt M. A. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? // *ERJ Open Research*. 2020; 6 (4) 00542-202. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
20. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA*. 2020; 324 (6): 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.
21. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M. V., McGroder C., Stevens J. S., Cook J. R., Nordvig A. S., Shalev D., Sehrawat T. S., Ahluwalia N., Bikdeli B., Dietz D., Der-Nigoghossian C., Liyanage-Don N., Rosner G. F., Bernstein E. J., Mohan S., Beckley A. A., Seres D. S., Choueiri T. K., Uriel N., Ausiello J. C., Accili D., Freedberg D. E., Baldwin M., Schwartz A., Brodie D., Garcia C. K., Elkind M. S. V., Connors J. M., Bilezikian J. P., Landry D. W., Wan E. Y. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med*. 2021; 27 (4): 601-615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937.
22. Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г., и соавт. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества // *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (9): 4694. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694. [Arutyunov A. G., Seferovich P., Bakulin I. G., i soavt. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Council of Experts of the Eurasian Association of Physicians and the Russian Cardiological Society // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (9): 4694. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694.]
23. Kang Y., Chen T., Mui D., Ferrari V., Jagasia D., Scherrer-Crosbie M., Chen Y., Han Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19 // *Heart*. 2020; 106 (15): 1132-1141. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317056. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32354800; PMCID: PMC7211105.
24. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ 1000 пациентов // *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (11): 4165. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4165. [Arutyunov G. P., Tarlovskaya Ye. I., Arutyunov A. G. i dr. International register «Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-CoV-2 infection» (ACTIVE SARS-CoV-2): analysis 1000 patients // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25 (11): 4165. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4165.]
25. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., и соавт. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) и регистр «Анализ госпитализаций коморбидных пациентов инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) // *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (3): 4358. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4358>. [Arutyunov G. P., Tarlovskaya Ye. I., Arutyunov A. G., i soavt. International register «Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who underwent SARS-CoV-2 infection» (ACTIVE) and the register «Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2» (ACTIVE 2) // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (3): 4358. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4358>.]
26. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (10): 4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708. [Arutyunov G. P., Tarlovskaya Ye. I., Arutyunov A. G. ot imeni gruppy soavtorov. Clinical features of the post-covid period.. Results of the international register «Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone infection with SARS-CoV-2 (ACTIVE SARS-CoV-2)». Preliminary data (6 months of observation) // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (10): 4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708.]
27. Choudry F. A., Hamshere S. M., Rathod K. S., Akhtar M. M., Archbold R. A., Guttmann O. P., Woldman S., Jain A. K., Knight C. J., Baumbach A., Mathur A., Jones D. A. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76 (10): 1168-1176. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.022. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32679155; PMCID: PMC7833185.
28. Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г., и соавт. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества // *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (9): 4694. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694. [Arutyunov A. G., Seferovich P., Bakulin I. G., i soavt. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Council of Experts of the Eurasian Association of Physicians and the Russian Cardiological Society // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (9): 4694. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694.]
29. Alsagoff M. Y., Mulia E. P. B. Hypertension and COVID-19: Potential use of beta-blockers and a call for randomized evidence // *Indian Heart J*. 2021; S0019-4832(21)00230-3. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.10.011. Epub ahead of print. PMID: 34717930; PMCID: PMC8550882.
30. Noveanu M., Breidhardt T., Reichlin T., Gayat E., Potocki M., Pargger H., Heise A., Meissner J., Twerenbold R., Muravitskaya N., Mebazaa A., Mueller C. Effect of oral β -blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study // *Crit Care*. 2010; 14 (6): R198. DOI: 10.1186/cc9317. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21047406; PMCID: PMC3219994.
31. Natesan Vasanthakumar. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 // *Patients*. www.bioessays-journal.com. 20 August 2020. doi. [org/10.1002/bies.202000094](https://doi.org/10.1002/bies.202000094).
32. Heriansyah T., Nur Chomsy I., Febrianda .L., Farahiya Hadi T., Andri Wihastuti T. The Potential Benefit of Beta-Blockers for the Management of COVID-19 Protocol Therapy-Induced QT Prolongation: A Literature Review // *Scientia Pharmaceutica*. 2020; 88 (4): 55. <https://doi.org/10.3390/scipharm88040055>.
33. Chouchana L., Beeker N., Garcelon N., Rance B., Paris N., Salamanca E., Polard E., Burgun A., Treluyer J. M., Neuraz A. AP-HP/Universities/ Inserm COVID-19 research collaboration, AP-HP Covid CDR Initiative, and «Entrepôt de Données de Santé» AP-HP Consortium». Association of Antihypertensive Agents with the Risk of In-Hospital Death in Patients with

- Covid-19 // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Feb 17; 1-6. DOI: 10.1007/s10557-021-07155-5. Epub ahead of print. Erratum in: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Mar 4; PMID: 33595761; PMCID: PMC7887412.
34. Yan F., Huang F., Xu J. et al. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients // *Cell Discov.* 2020; 6: 77. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00221-6>.
35. Pinto-Sietsma S.-J., Flossdorf M., Buchholz V. R., Offerhaus J., Bleijendaal H., Beudel M., Volders P. G. A., ter Bekke R. M. A., Dormans T., Zwetsloot P.-P., de Jager P., Massberg S., Rämer P., Wendtner C., Hoffmann E., Rothe K., Feihl S., Kessler T., Pinto Y. M., Schunkert H. Antihypertensive drugs in COVID-19 infection // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2020; 6 (6): 415-416. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa058>.
36. Oh T. K., Cho H. W., Suh J. W., Song I. A. Incidence and Mortality Associated with Cardiovascular Medication among Hypertensive COVID-19 Patients in South Korea // *Yonsei Med J.* 2021; 62 (7): 577-583. DOI: 10.3349/ymj.2021.62.7.577. PMID: 34164954; PMCID: PMC8236350.
37. Saifi E. S., Giorgi-Pierfranceschi M., Salvetti M., Maninetti L., Cavalli I., Muiasani M. L. Factors associated with survival in older patients affected by COVID-19: A retrospective cohort study // *Arch Gerontol Geriatr.* 2021; 94: 104349. DOI: 10.1016/j.archger.2021.104349. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33508512; PMCID: PMC7825838.
38. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // *Кардиология.* 2021; 61 (9): 20-32. [Arutyunov G. P., Tarlovskaya Ye. I., Arutyunov A. G., Belenkov Yu. N., Konradi A. O., Lopatin Yu. M. i dr. Analysis of the effect of basic therapy drugs used to treat concomitant diseases in the period preceding infection, for the risk of death with a new coronavirus infection. Data from the international register «Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-CoV-2 infection» (ACTIVE SARS-CoV-2) // *Kardiologiya.* 2021; 61 (9): 20-32.]
39. Gao P., Wu W., Tian R., Yan X., Qian H., Guo F., Li T., Liu Z., Wang J., Zhou X., Qin Y., Zhao D., Bian X., Lin X., Zhang S. Association between tachyarrhythmia and mortality in a cohort of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Ann Transl Med.* 2021; 9 (10): 883. DOI: 10.21037/atm-21-2282. PMID: 34164517; PMCID: PMC8184440.
40. Page R. L., Joglar J. A., Caldwell M. A., Calkins H., Conti J. B., Deal B. J., Estes N. A., Field M. E., Goldberger Z. D., Hammill S. C., Indik J. H., Lindsay B. D., Olshansky B., Russo A. M., Shen W. K., Tracy C. M., Al-Khatib S. M., Evidence Review Committee Chair. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia // *Circulation.* 2016; 133 (14): e506-e574.
41. Calkins H. The 2019 ESC Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Tachycardia // *Eur Heart J.* 2019; 40 (47): 3812-3813. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz837. PMID: 31837143.
42. Zhou Y., Xue S., Yang J. J. Calcium and Viruses. In: Kretsinger R. H., Uversky V. N., Permyakov E. A. (eds). *Encyclopedia of Metalloproteins.* Springer, New York, NY, 2013. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1533-6_58.
43. Zhou Y., Frey T. K., Yang J. J. Viral calciomics: interplays between Ca²⁺ and virus // *Cell Calcium.* 2009; 46 (1): 1-17. DOI: 10.1016/j.ceca.2009.05.005. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19535138; PMCID: PMC3449087.
44. Scherbik S. V., Brinton M. A. Virus-induced Ca²⁺ influx extends survival of west nile virus-infected cells // *J Virol.* 2010; 84 (17): 8721-8731. DOI: 10.1128/JVI.00144-10. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20538858; PMCID: PMC2918993.
45. Ueda M., Daidoji T., Du A., Yang C. S., Ibrahim M. S., Ikuta K., Nakaya T. Highly pathogenic H5N1 avian influenza virus induces extracellular Ca²⁺ influx, leading to apoptosis in avian cells // *J Virol.* 2010; 84 (6): 3068-3078. DOI: 10.1128/JVI.01923-09. Epub 2010 Jan 6. PMID: 20053741; PMCID: PMC2826054.
46. Doñate-Macián P., Jungfleisch J., Pérez-Vilaró G., Rubio-Moscardo F., Perálvarez-Marín A., Díez J., Valverde M. A. The TRPV4 channel links calcium influx to DDX3X activity and viral infectivity // *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 2307. DOI: 10.1038/s41467-018-04776-7. PMID: 29899501; PMCID: PMC5998047.
47. Bai D., Fang L., Xia S., Ke W., Wang J., Wu X., Fang P., Xiao S. Porcine delta-coronavirus (PDCoV) modulates calcium influx to favor viral replication // *Virology.* 2020; 539: 38-48. DOI: 10.1016/j.virol.2019.10.011. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31670218; PMCID: PMC7112098.
48. Solaimanzadeh I. Nifedipine and Amlodipine Are Associated with Improved Mortality and Decreased Risk for Intubation and Mechanical Ventilation in Elderly Patients Hospitalized for COVID-19 // *Cureus.* 2020; 12 (5): e8069. DOI: 10.7759/cureus.8069. PMID: 32411566; PMCID: PMC7219014.
49. Choksi T. T., Zhang H., Chen T., Malhotra N. Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients Receiving Renin Angiotensin System Blockers and Calcium Channel Blockers // *Am J Nephrol.* 2021; 52 (3): 250-260. DOI: 10.1159/000515232. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33827074; PMCID: PMC8089461.
50. Neuraz A., Lerner I., Digan W., Paris N., Tsopra R., Rogier A., Baudoin D., Cohen K. B., Burgun A., Garcelon N., Rance B., AP-HP/Universities/INSERM COVID-19 Research Collaboration; AP-HP COVID CDR Initiative Natural Language Processing for Rapid Response to Emergent Diseases: Case Study of Calcium Channel Blockers and Hypertension in the COVID-19 Pandemic // *J Med Internet Res.* 2020; 22 (8): e20773. DOI: 10.2196/20773 PMID: 32759101 PMCID: 7431235.
51. Zhang L. K., Sun Y., Zeng H. et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension // *Cell Discov.* 2020; 6: 96. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>.
52. Peng C., Wang H., Guo Y. F., Qi G. Y., Zhang C. X., Chen T., He J., Jin Z. C. Calcium channel blockers improve prognosis of patients with coronavirus disease 2019 and hypertension // *Chin Med J (Engl).* 2021; 134 (13): 1602-1609. DOI: 10.1097/CM9.00000000000001479. PMID: 34133354; PMCID: PMC8280095.
53. Kow C. S., Ramachandram D. S., Hasan S. S. Clinical outcomes of hypertensive patients with COVID-19 receiving calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis // *Hypertens Res.* 2021; 1-4. DOI: 10.1038/s41440-021-00786-z. Epub ahead of print. PMID: 34754084; PMCID: PMC8576454.
54. Christiansen C. F., Pottegård A., Heide-Jørgensen U., Bodilsen J., Sogaard O. S., Maeng M., Vistisen S. T., Schmidt M., Lund L. C., Reilev M., Hallas J., Voldstedlund M., Husby A., Thomsen M. K., Johansen N. B., Brun N. C., Thomsen R. W., Botker H. E., Sørensen H. T. SARS-CoV-2 infection and adverse outcomes in users of ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers: a nationwide case-control and cohort analysis // *Thorax.* 2021; 76 (4): 370-379. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215768. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33293279.
55. Yan F., Huang F., Xu J., Yang P., Qin Y., Lv J., Zhang S., Ye L., Gong M., Liu Z., Wei J., Xie T., Xu K. F., Gao G. F., Wang F. S., Cai L., Jiang C. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients // *Cell Discov.* 2020; 6 (1): 77. DOI: 10.1038/s41421-020-00221-6. PMID: 33298897; PMCID: PMC7595708.
56. Lu Q. B., Jiang W. L., Zhang X., Li H. J., Zhang X. A., Zeng H. L., Du J., Yang G. L., Zhang L. K., Li R., Fang L. Q., Li H., Liu W. Comorbidities for fatal outcome among the COVID-19 patients: A hospital-based case-control study // *J Infect.* 2021; 82 (1): 159-198. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.07.026. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32731000; PMCID: PMC7384426.
57. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О. и соавт. Комбинации сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19: влияние на прогноз по данным регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» // В печати «Терапевтический архив».

[Arutyunov G. P., Tarlovskaya Ye. I., Arutyunov A. G., Belenkov Yu. N., Konradi A. O. i soavt. Combinations of cardiovascular diseases in patients with COVID-19: impact on prognosis according to register » Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have undergone SARS-CoV-2 infection» // V pechati «Terapevticheskiy arkhiv».]

Сведения об авторах:

Арутюнов Александр Григорьевич, д.м.н., доцент, генеральный секретарь Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; Agaryutunov@mail.ru

Арутюнов Григорий Павлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; arut@ossn.ru

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; председатель Приволжского отделения Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; etarlovskaya@mail.ru

Батлук Татьяна Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; медицинский советник Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; tatianabatluk92@gmail.com

Башкинов Роман Андреевич, медицинский советник Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47; bashkinov-roman@mail.ru

Гордейчук Елизавета Дмитриевна, медицинский советник Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; студентка 6-го курса ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; eg@euat.ru

Ермилова Анастасия Николаевна, старший медицинский советник Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; врач-психиатр ГБУЗ ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ; 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, 3; stesha_22@mail.ru

Климова Анастасия Вячеславовна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; врач-терапевт ГБУЗ ГП № 134 ДЗМ; 117574, Россия, Москва, Новоясеневский пр., 24/2; an_nikolaychuk@mail.ru

Крюкова Тамара Валерьевна, специалист проектов Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; tkryukova@euat.ru

Мельников Евгений Сергеевич, медицинский советник Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47; Melnikovzhenya@mail.ru

Трубникова Марина Александровна, медицинский советник Евразийской Ассоциации Терапевтов; 101000, Россия, Москва, Милютинский пер., 18А; врач-нефролог ООО «Фрезениус Медиал Кеа Кубань»; 354000, Россия, Сочи, ул. Горького, 48; mtrubnikova@euat.ru

Information about the authors:

Aleksandr G. Arutyunov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Secretary General of Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; Professor of the Department of Internal Medicine and General Physiotherapy at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Agaryutunov@mail.ru

Grigory P. Arutyunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, President of the Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; Head of the Department of Internal Medicine and General Physiotherapy at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; arut@ossn.ru

Ekaterina I. Tarlovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of therapy and cardiology at the Volga Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; Chairperson of Eurasian Association of Therapists branch in Nizhny Novgorod; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; etarlovskaya@mail.ru

Tatiana I. Batluk, MD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Pediatric Faculty at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Medical adviser of Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; tatianabatluk92@gmail.com

Roman A. Bashkinov, Medical adviser of Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; PhD student of the department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E. E. Eichwald at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 47 Piskarevsky Prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russia; bashkinov-roman@mail.ru

Elizaveta D. Gordeychuk, Medical adviser of Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; 6th year student of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; eg@euat.ru

Anastasiya N. Ermilova, senior medical advisor of Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; psychiatrist of Psychiatric clinical hospital named after P. Gannushkin; 3 Poteshnaya str., Moscow, 107076, Russia; stesha_22@mail.ru

Anastasiya V. Klimova, PhD student of the Department of the Internal Medicine at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; general practitioner at the Moscow City State Outpatient Hospital № 134; 24/2 Novoyasenevsky Ave., Moscow, 117574, Russia; an_nikolaychuk@mail.ru

Tamara V. Kryukova, project manager of Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; tkryukova@euat.ru

Evgeny S. Melnikov, Medical adviser of Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; PhD student of the department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E. E. Eichwald at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 47 Piskarevsky Prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russia; Melnikovzhenya@mail.ru

Marina A. Trubnikova, Medical adviser of Eurasian Association of Therapists; 18A Milyutinsky lane, Moscow, 101000, Russia; nephrologist at the LLC Fresenius Medical Care Kuban; 48 Gorky str., Sochi, 354000, Russia; mtrubnikova@euat.ru

DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.008

Клинический случай / Clinical case

Тактика ведения пациента с вирусным конъюнктивитом на амбулаторном приеме: случай острого вирусного конъюнктивита у пациента с поллинозом

А. В. Захарова, avzharova@fgbu-obp.ru

ФГБУ ОБП Управления делами Президента Российской Федерации; 119285, Россия, Москва, Мичуринский пр., 6, стр. 1

Резюме. На долю конъюнктивита приходится 33% всех случаев заболеваний глаз. Конъюнктивит, или воспаление конъюнктивы, относится к ее наиболее частым заболеваниям. Независимо от этиологии клинические проявления примерно одинаковые. На прием в поликлинику приходят пациенты с жалобами на светобоязнь, ощущение инородного тела, покраснение склер, зуд, боль, слезотечение, отек век. Первой целью офтальмолога является дифференциация между вирусным и бактериальным конъюнктивитом. Вторым этапом необходимо провести детальный дифференциальный анализ между нозологиями. Для решения этих задач врачу необходимо провести детальный сбор жалоб и анамнеза, а также биомикроскопию переднего отрезка глаза. Вирусные заболевания глаз представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Вирусы — одна из наиболее частых причин инфекционного поражения наружных структур глаза с широким спектром возможных проявлений — от легкого преходящего конъюнктивита до более серьезных состояний, при которых поражение конъюнктивы и роговицы может приводить к рубцеванию, что в некоторых случаях ведет к слепоте. Такие возбудители, как аденовирус, пикорнавирус, вирусы простого герпеса и герпеса зостер, могут вызывать изолированный конъюнктивит, однако нередко они поражают также роговицу и веки. В последние годы отмечается рост распространенности аденовирусных конъюнктивитов. Заболевание отличается высокой частотой встречаемости и поражает все возрастные группы. Рост заболеваемости приходится на осенне-весенний период, когда вирусная контагиозность повышена. В клинической практике для местной терапии таких заболеваний, как вирусные (аденовирусные и герпетические) конъюнктивиты, кератиты, кератоконъюнктивиты, увеиты, с высокой эффективностью используются препараты интерферона.

Ключевые слова: заболевания глаз, покраснение склер, зуд, боль, конъюнктивит, аденовирусный конъюнктивит.
Для цитирования: Захарова А. В. Тактика ведения пациента с вирусным конъюнктивитом на амбулаторном приеме: случай острого вирусного конъюнктивита у пациента с поллинозом // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 57-60. DOI:10.51793/OS.2021.24.12.008

Management of a patient with viral conjunctivitis on an outpatient basis: a case of acute viral conjunctivitis in a patient with hay fever

Anastasia V. Zakharova, avzharova@fgbu-obp.ru

Federal State Budgetary Institution United Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 6 b. 1 Michurinsky ave., Moscow, 119285, Russia

Abstract. Conjunctivitis accounts for 33% of all eye diseases. Conjunctivitis, or inflammation of the conjunctiva, is one of its most common diseases. Regardless of the etiology, the clinical manifestations are approximately the same. Patients come to the clinics with complaints of photophobia, a feeling of a foreign body, red eye, itching, pain, lacrimation, hyperemia and swelling of the eyelids. The first goal of an ophthalmologist is to differentiate between viral and bacterial conjunctivitis. The second stage is to conduct a detailed differential analysis between nosologies. To solve these problems, the doctor needs to conduct a detailed collection of complaints and anamnesis, conducting a detailed biomicroscopy of the anterior segment of the eye. Viral eye diseases are a serious medical and social problem. Viruses are one of the most common causes of infection of the outer structures of the eye with a wide range of possible manifestations - from mild transient conjunctivitis to more serious conditions in which damage to the conjunctiva and cornea can lead to scarring, which in some cases leads to blindness. Pathogens such as adenovirus, picornavirus, herpes simplex virus and herpes zoster can cause isolated conjunctivitis, but they often also affect the cornea and eyelids. In recent years, there has been an increase in the prevalence of adenoviral conjunctivitis. The disease has a high frequency of occurrence and affects all age groups. The increase in morbidity occurs in the autumn-spring period, when viral contagiousness is increased. In clinical practice, for local therapy of diseases such as viral (adenoviral and herpetic) conjunctivitis, keratitis, keratoconjunctivitis, uveitis, interferon preparations are used with high efficiency.

Keywords: eye diseases, red eye, itching, pain, conjunctivitis, adenoviral conjunctivitis.

For citation: Zakharova A. V. Management of a patient with viral conjunctivitis on an outpatient basis: a case of acute viral conjunctivitis in a patient with hay fever // Lechaschi Vrach. 2021; 12 (24): 57-60. DOI:10.51793/OS.2021.24.12.008

Глаза — зеркало души! Согласитесь, звучит красиво. Но, по мнению офтальмолога, глаза всегда подвержены риску инфекции. Сама природа позаботилась об их безопасности, предусмотрев сложную систему защиты органа зрения. К сожалению, далеко не всегда она справляется со своей задачей. Виной тому общая загрязненность окружающей среды, нагрузка на иммунитет, постоянный стресс — как общий, на уровне всего организма, так и локальный — на уровне местной защиты органа зрения. Очевидно, что инфекционные поражения наносят урон не только красоте глаз их обладателя: иногда они могут приводить к более тяжелым последствиям, вплоть до слепоты [1, 2]. Значимость вирусных инфекций во всю мощь проявила себя в настоящее время — в разгар новой коронавирусной инфекции.

Вирусы — одна из наиболее частых причин инфекционного поражения наружных структур глаза с широким спектром возможных проявлений — от легкого преходящего конъюнктивита до более серьезных состояний, при которых поражение конъюнктивы и роговицы может вызывать рубцевание, что в некоторых случаях ведет к слепоте. Такие возбудители, как аденовирус, пикорнавирус, вирусы простого герпеса и герпеса зостер, могут вызывать изолированный конъюнктивит, однако нередко они поражают также роговицу и веки. Поэтому врачу необходимо рассматривать наружные структуры глаза и его придатки как единое целое. Инфицирование глаза может происходить за счет прямого попадания вируса от источника инфекции, путем не прямой передачи через инфицированные объекты или при распространении инфекции по нервным волокнам, как это бывает в случае латентной герпетической инфекции [3].

Реже вирусное поражение глаза становится частью генерализованного вирусного процесса, когда глаз является одним из нескольких пораженных органов (например, при краснухе, цитомегаловирусной инфекции). При отсутствии специфического лечения вирусной инфекции наружного глаза для устранения симптомов требуется только симптоматическая терапия. При возможности проведения специфической противовирусной терапии (например, при простом герпесе) огромное значение приобретает ранняя точная диагности-

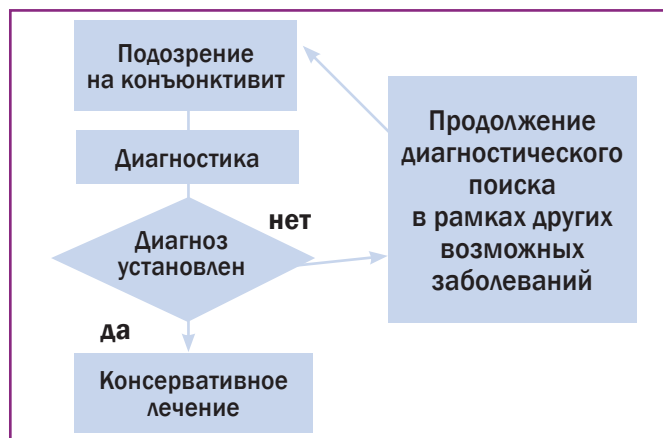


Рис. 1. Алгоритм действия врача / Algorithm of the doctor's actions

ка, после которой может быть назначено противовирусное лечение [4].

Бактериальные инфекции наружных структур глаза обычно быстро отвечают на антибиотикотерапию, однако в определенных условиях могут возникнуть тяжелые осложнения [5].

Алгоритм действия врача представлен на рис. 1. В табл. и на рис. 2 приведены признаки, по которым можно отличить вирусный конъюнктивит от бактериального.

Пандемия напомнила о важности использования при вирусных инфекциях лекарств на основе ключевых факторов противовирусной обороны — интерферонов. Известно несколько классов этих удивительных молекул, которые помогают организму бороться с вирусами. Интерфероны способны не допускать проникновения инфекции в клетки, мешают размножению вирусов и других внутриклеточных возбудителей, а в крайнем случае — способствуют гибели зараженной клетки, снижая при этом проявления сопутствующего воспаления [6].

В плане эффектов самым активным оказался интерферон альфа подкласса 2b, который обладает противовирусным,

Различия вирусного и бактериального конъюнктивита / Differences between viral and bacterial conjunctivitis				Таблица
Диагностический признак	Вирусный конъюнктивит	Бактериальный конъюнктивит	Аллергический конъюнктивит	
Этиология	Аденовирусный, коронавирусный, герпетический	Пневмококковый, стафилококковый, дифтерийный, гонококковый	При поллинозе, весеннем катаре, атопической экземе, демодекозе	
Анамнез	Перенесенное ОРВИ, контакт с вирусоносителем	Острые риниты, гаймориты, стресс, травма	Контакт с аллергеном, фармакотерапия	
Начало заболевания	Острое	Острое/подострое	Острое/подострое	
Течение заболевания	Сезонность обострения	Повсеместно	Сезонное обострение	
Боль	Умеренная	Отсутствует	Отсутствует	
Зуд	В самом начале заболевания	Отсутствует	Выражен	
Отделяемое	Светлое	Гнойное	Светлое, вязкое	
Отек век	Минимальный	Умеренный	Выражен	
Фолликулы конъюнктивы	Средние	Отсутствуют	Средние	
Поражение роговицы	Мелкие точечные инфильтраты	Отсутствуют	Округлый инфильтрат паралимбально	
Состояние лимфатических узлов	Увеличены околушные	Не увеличены	Не увеличены	
Лабораторная диагностика	Мононуклеарные клетки в большом количестве	Нейтрофилы в большом количестве	Эозинофилы в большом количестве	

иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Такая палитра эффектов позволяет применять интерферон альфа-2b при широком спектре вирусных заболеваний, включая и коронавирусную инфекцию. Очень важным оказывается локальное (местное) действие интерферона, которое позволяет с успехом применять его при воспалительных заболеваниях глаз, занимающих ведущее место в ряду глазных болезней (до 50% всех обратившихся к офтальмологам). В клинической практике для местной терапии таких заболеваний, как вирусные (аденовирусные и герпетические) конъюнктивиты, кератиты, кератоконъюнктивиты, увеиты, с высокой эффективностью используются препараты интерферона.

Местное применение и лекарственная форма обеспечивают быструю доставку интерферона к основным входным воротам вирусной инфекции — слизистой оболочке. Доказано, что интерферон блокирует размножение всех видов человеческих респираторных вирусов, при этом очень важно, что к интерферону у них не развивается устойчивость. Надо отметить, что применение интерферонов в составе препаратов для лечения вирусных заболеваний глаз имеет достаточно долгий положительный опыт, демонстрирующий сокращение сроков исчезновения фолликулярной реакции при аденовирусном конъюнктивите, ускорение купирования отека и гиперемии, быстрый регресс субэпителиальных инфильтратов при эпидемическом кератоконъюнктивите.

В настоящее время в практику здравоохранения широко внедряются препараты интерферона генно-инженерного происхождения как наиболее очищенные (степень очистки до 99%), гарантированно безопасные с точки зрения вирусной контаминации и позволяющие использовать более высокие концентрации действующего вещества. Одним из таких современных препаратов интерферона для применения в офтальмологии является недавно вышедший на рынок Интерферон-Офтальмо.

Этот препарат относится к группе комбинированных противовирусных средств и обладает широким спектром противовирусной активности, а также иммуномодулирующим, антипролиферативным, противоаллергическим, противозудным действием.

Весь этот обширный терапевтический диапазон обеспечивает не один интерферон. Препарат — комбинированный. Поэтому, говоря о нем, нельзя не коснуться других его компонентов. Помимо интерферона (10 000 МЕ/мл), он содержит дифенгидрамин (представитель группы блокаторов H1-гистаминовых рецепторов). Эта комбинация усиливает противоаллергическое

действие препарата. Еще один ключевой элемент состава этого препарата — гипромеллоза — изменяет поверхностное натяжение, хорошо фиксируется на поверхности роговицы, обеспечивает увлажнение и снимает дискомфорт, например, при синдроме сухого глаза [1]. Она оказывает смягчающее действие, способствует восстановлению, стабильности и воспроизведению оптических характеристик слезной пленки. Защитная пленка обладает высокой вязкостью, что обеспечивает увеличение продолжительности контакта препарата с роговицей и равномерное распределение по поверхности глаза. Интерферон дольше задерживается в конъюнктивальном мешке, а это повышает эффективность противовирусной терапии.

Показания к применению препарата Интерферон-Офтальмо:

- аденовирусные, геморрагические (энтеровирусные), герпетические конъюнктивиты;
- аденовирусные, герпетические (везикулярный, точечный, древовидный, картообразный) кератиты;
- герпетический стромальный кератит с изъязвлением роговицы и без него;
- аденовирусные и герпетические кератоконъюнктивиты;
- герпетические увеиты;
- герпетические кератоувеиты (с изъязвлением и без него);
- синдром сухого глаза;
- профилактика болезни трансплантата и предупреждение рецидива герпетического кератита после кератопластики;
- профилактика и лечение осложнений после эксимерлазерной рефракционной хирургии роговицы.

При использовании в рекомендованных дозировках препарат не оказывает системного действия на организм.

Концентрация действующих веществ, достигаемая в крови, значительно ниже предела обнаружения (предел определения интерферона альфа-2b — 1-2 МЕ/мл) и не имеет клинической значимости. Сведений о степени проникновения дифенгидрамина в различные ткани глаза после местного применения нет. Интерферон-Офтальмо обычно хорошо переносится пациентами, не раздражает ткани глаза и не вызывает побочных эффектов. Побочное действие у препарата не отмечено.

Препарат совместим с противовоспалительными, антибактериальными, кортикостероидными и репаративными лекарственными средствами, в т. ч. стимуляторами регенерации роговицы и препаратами слезозаместительной терапии.

Ниже приводится случай из клинической практики.

Пациент, мужчина 54 лет, обратился к офтальмологу на второй день болезни с жалобами на светобоязнь, слезотечение, покраснение правого глаза.

Anamnesis morbi: считает себя больным 2 дня. Отмечает данные симптомы после эпизода переохлаждения. Из анамнеза известно, что в выходные дни был в сауне и погружался в купель с ледяной водой, после чего почувствовал к вечеру себя плохо с однократным повышением температуры тела до 38,4 °C, принял жаропонижающее на ночь, а утром заметил покраснение и слезотечение из правого глаза, в течение дня симптомы нарастали, появились боль и светобоязнь, после чего обратился в поликлинику к офтальмологу.

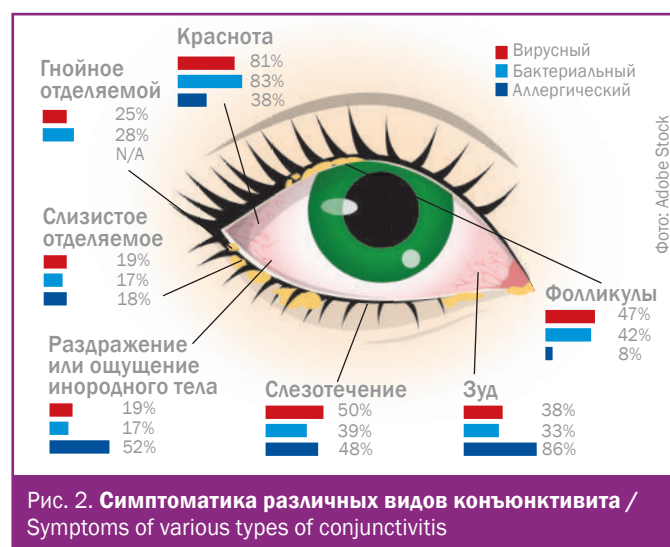
Аллергоанамнез отягощен — поллиноз, который выражается заложенностью носа и слезотечением из обоих глаз во время цветения березы и ольхи.

Status oftalmicus: *Visus OU* = 1,0. Использует очки для чтения.

Пальпаторно — внутриглазное давление (ВГД) в норме.

При биомикроскопии отмечается светобоязнь правого глаза.

Движение глаз в полном объеме, отмечается сужение глазной щели справа, веки отечные, слезные органы не изменены,



водянистое отделяемое, выражена гиперемия бульбарной конъюнктивы, отечность переходной складки и увеличенные фолликулы в нижнем своде конъюнктивы. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины. Радужка структурная. Зрачок круглый, 3 мм в диаметре. Хрусталик — факосклероз. Глазное дно — рефлекс розовый.

Левый глаз спокоен.

Диагноз: острый вирусный конъюнктивит правого глаза.

Диагноз поставлен на основании жалоб, анамнеза и офтальмоскопического осмотра в кабинете поликлиники.

Назначено лечение: закапывать Интерферон-Офтальмо 8 раз/сутки в оба глаза, холодные компрессы на оба глаза и дополнительно использовать слезозаменители без консервантов — 4 раза/сутки в оба глаза. Был назначен повторный осмотр.

Пациент обратился повторно через 3 дня с жалобами на покраснение уже левого глаза. Капли закапывал только в правый глаз, так как левый не болел и не беспокоил его. Зуд и дискомфорт в правом глазу уменьшились, пациент отмечал положительную динамику. При биомикроскопии отмечается умеренная светобоязнь правого глаза. Движение глаз в полном объеме, слезные органы не изменены, выражена гиперемия бульбарной конъюнктивы слева, отечность переходной складки и увеличенные фолликулы в нижнем своде конъюнктивы левого глаза. Роговица прозрачная.

Диагноз: острый вирусный конъюнктивит обоих глаз.

Назначено: закапывать Интерферон-Офтальмо строго в оба глаза 6-8 раз в сутки и явиться на повторный осмотр через 4-5 дней.

Пациент вновь обратился в поликлинику через 5 дней. Отмечает резко положительную динамику после закапывания препарата Интерферон-Офтальмо в оба глаза. Первые дни закапывал препарат 6-8 раз/день и дополнительно использовал холодные компрессы на веки при ощущении тяжести и сильного зуда.

Status oftalmicus: Visus OU = 1,0.

Пальпаторно — ВГД в норме.

Движение обоих глаз в полном объеме, веки и слезные органы не изменены, конъюнктива бледно-розовая, единичные увеличенные фолликулы в нижнем своде. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины. Радужка структурная. Зрачок круглый, 3 мм в диаметре. Хрусталик — факосклероз. Глазное дно: рефлекс розовый.

Диагноз: вирусный конъюнктивит в стадии разрешения.

Рекомендовано продолжить закапывать Интерферон-Офтальмо 4 раза в сутки, постепенно снижая режим закапывания до 1-2 раз в сутки длительно — до трех недель после последнего обращения к офтальмологу. Повторный осмотр через 3 недели.

Выводы

Конъюнктивиты занимают основное место среди воспалительных заболеваний глаз.

Покраснение — общий тревожный сигнал многих заболеваний (синдром красного глаза). Наиболее частая причина возникновения такого симптома — относительно неопасный инфекционный или аллергический конъюнктивит. Высокая частота этих заболеваний может послужить поводом для ложного убеждения в том, что покраснение глаза не опасно, и задержать диагностику серьезного заболевания, угрожающего слепотой [7, 8].

С заболеванием и с симптомом «красный глаз» могут столкнуться врачи любой специальности, особенно терапевты, врачи общей практики, аллергологи. Назначение противовирусных препаратов должно быть незамедлительным. Пациенту

необходимо разъяснить всю важность закапывания препарата в оба глаза, так как глаза являются парным органом и распространение инфекции на второй глаз происходит молниеносно на вторые-третьи сутки заболевания. Длительное и частое закапывание снижает риск реинфекций и осложнений основного заболевания, а также вероятность развития кератита и кератоконъюнктивита.

Интерферон-Офтальмо используется для лечения пациентов с вирусными заболеваниями глаз, входящий в состав препарата дифенгидрамин предназначен для уменьшения отека и зуда, которые часто встречаются при вирусных конъюнктивитах. Таким образом, комбинированный состав глазных капель Интерферон-Офтальмо обеспечивает широкий спектр эффектов и способствует лечению многих заболеваний. Это универсальное средство можно применять и у взрослых, и у детей. Препарат хорошо переносится и совместим с другими противовоспалительными и офтальмологическими средствами. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Парахневич О. Г., Трухачева Т. В. и др. Состав, технология получения и стандартизация капель для лечения синдрома сухого глаза // Вестник фармации. 2013; 3 (61).
[Parakhnevich O. G., Trukhacheva T. V. i dr. Composition, production technology and standardization of drops for the treatment of dry eye syndrome // Vestnik farmatsii. 2013; 3 (61).]
2. Ковалевская М. А., Майчук Д. Ю., Бржеский В. В. и др. Синдром «красного глаза»: практ. рук-во для врачей-офтальмологов / Под ред. Д. Ю. Майчука. М., 2010.
[Kovalevskaya M. A., Maychuk D. Yu., Brzheskiy V. V. i dr. Syndrome of the «red eye»: practice. manual for ophthalmologists / Pod red. D. Yu. Maychuka. M., 2010.]
3. Бирич Т. А., Марченко Л. Н., Чекина А. Ю. Офтальмология. Учебное пособие / Под ред. В. В. Такушевича. Минск: Выш. шк., 2007.
[Birich T. A., Marchenko L. N., Chekina A. Yu. Ophthalmology. Study guide / Pod. red. V. V. Takushevich. Minsk: Vysh. shk., 2007.]
4. Астахов Ю. С., Рикс И. А. Современные методы диагностики и лечения конъюнктивитов: методические рекомендации. СПб, 2007. 68 с.
[Astakhov Yu. S., Riks I. A. Modern methods of diagnosis and treatment of conjunctivitis: guidelines. SPb, 2007. P. 68.]
5. Конъюнктивит. Клинические рекомендации.
[Conjunctivitis. Clinical guidelines.]
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Интерферон-Офтальмо.
[Instructions for the medical use of the drug Interferon-Oftalmo.]
7. Заболевание конъюнктивы (400-401). Офтальмология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
[Zabolevaniye kon'yunktivy (400-401). Conjunctival disease (400-401). Ophthalmology. National leadership. M.: Geotar-Media, 2010.]
8. Кански Дж. Д. Клиническая офтальмология. Систематизированный подход.
[Kanski Dzh. D. Clinical ophthalmology. A systematic approach.]

Сведения об авторе:

Захарова Анастасия Витальевна, врач-офтальмолог ФГБУ ОБП Управления делами Президента Российской Федерации; 119285, Россия, Москва, Мичуринский пр., 6 стр. 1; avzaharova@fgbu-obp.ru

Information about the author:

Anastasia V. Zakharova, ophthalmologist at the Federal State Budgetary Institution United Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 6 b. 1 Michurinsky ave., Moscow, 119285, Russia; avzaharova@fgbu-obp.ru

DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.009

Новые лекарственные средства и подходы к лечению / New drugs and treatment approaches

Саркопения и нутритивная поддержка больных пожилого и старческого возраста

Т. В. Новикова¹, tatyana.novikova@danone.com

И. Н. Пасечник², ORCID: 0000-0002-8121-4160, pasigor@yandex.ru

В. Ю. Рыбинцев², xxxvlad66@mail.ru

¹ ООО «Нутриция»; 143500, Россия, Истра, ул. Московская, 48

² ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Резюме. Демографическое старение населения приводит к значительному увеличению доли лиц пожилого и старческого возраста как на амбулаторном, так и стационарном этапах лечения. За последнее десятилетие средний возраст основного контингента больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии составляет более 65 лет, с тенденцией к увеличению, что предопределяет стратегию более тщательной оценки подходов к проведению лечебных мероприятий с учетом полиморбидности и функциональных возможностей пациентов старших возрастных групп как в период пребывания в стационаре, так и на дальнейших этапах восстановления и реабилитации. Известно, что в целом длительность пребывания в отделениях интенсивной терапии пожилых пациентов значительно выше, а результаты лечения и реабилитации достоверно ниже, чем у более молодых. Это связано с сочетанием целого ряда факторов: коморбидности/полиморбидности пациентов пожилого и старческого возраста, снижения функциональных резервов организма, синдрома старческой астении, главными составляющими которого являются саркопения, недостаточность питания. Связь старческой астении с увеличением длительности госпитализации, снижением физической активности, развитием функциональных дефицитов, увеличением риска падений, переломов и смертности достаточно хорошо изучена, однако в рутинной клинической практике оценке нутритивного статуса, диагностике недостаточности питания и решению проблемы недостаточности питания пациентов с синдромом старческой астении и саркопении уделяется недостаточное внимание, несмотря на известные факты о взаимосвязи недостаточности питания, снижения массы скелетных мышц, в том числе их силы или функции с неблагоприятным исходом заболевания. В амбулаторном этапе, кроме малоподвижного образа жизни, развитию и прогрессированию саркопении часто способствуют наличие тяжелого заболевания, сопровождающегося системным воспалением, метаболическая резистентность, нутритивная недостаточность и депрессия, характерные для данной категории больных. Современные подходы к лечению пациента пожилого и старческого возраста подразумевают проведение регулярной оценки нутритивного статуса и консультирование по вопросам рационального питания с внедрением методов нутритивной поддержки в комплексную программу ведения пожилого пациента наряду с основными лечебными и реабилитационными мероприятиями с целью замедления прогрессирования синдрома астении и саркопении.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, саркопения, нутритивная недостаточность.

Для цитирования: Новикова Т. В., Пасечник И. Н., Рыбинцев В. Ю. Саркопения и нутритивная поддержка больных пожилого и старческого возраста // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 62–66. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.009

Sarcopenia and nutritional support for elderly and senile patients

Tatiana V. Novikova¹, tatyana.novikova@danone.com

Igor N. Pasechnik², ORCID: 0000-0002-8121-4160, pasigor@yandex.ru

Vladimir Yu. Rybintsev², xxxvlad66@mail.ru

¹ Nutricia LLC; 48 Moskovskaya str., Istra, 143500, Russia

² Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19 b.1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

Abstract. Demographic aging of the population leads to a significant increase in the proportion of elderly and senile people, both at the outpatient and inpatient stages of treatment. Over the past decade, the average age of the main contingent of patients in intensive care and intensive care units is more than 65 years, with a tendency to increase, which predetermines the strategy for a more thorough assessment of approaches to treatment measures, taking into account polymorbidity and functional capabilities of patients of older age groups, as the period of stay in hospital, and at further stages of recovery and rehabilitation. It is known that, in general, the duration of stay in intensive care units for elderly patients is much longer, and the results of treatment and rehabilitation are significantly lower than that of younger patients. This is due to a combination of a number of factors: comorbidity/polymorbidity of elderly and senile patients, decreased functional reserves of the body, senile asthenia syndrome, the main components of which are sarcopenia, and malnutrition. The relationship of senile asthenia with an increase in the duration of hospitalization, a decrease in physical activity, the development of functional deficits, an increase in the risk of falls, fractures and mortality is well understood, however, in routine clinical practice, assessing nutritional status, diagnosing malnutrition and solving the problem of malnutrition in patients with senile asthenia syndrome and Insufficient attention is paid to sarcopenia, despite the known facts about the relationship of malnutrition, a decrease in skeletal muscle mass, including their strength or function, with unfavorable outcomes of the disease. In the outpatient phase, in addition to a sedentary lifestyle, the development and progression of sarcopenia is often facilitated by the presence of a severe illness accompanied by systemic inflammation, metabolic resistance, nutritional deficiency and depression characteristic of this category of patients. Modern approaches to the treatment of an elderly and senile patient imply a regular assessment of the nutritional status and counseling on rational nutrition with the introduction of nutritional support methods into a comprehensive management program for an elderly patient, along with basic treatment and rehabilitation measures in order to slow the progression of asthenia and sarcopenia syndrome.

Keywords: elderly and senile age, sarcopenia, nutritional deficiency.

For citation: Novikova T. V., Pasechnik I. N., Rybintsev V. Yu. Sarcopenia and nutritional support for elderly and senile patients // Lechaschi Vrach. 2021; 12 (24): 62–66. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.009

Улучшение бытовых условий и достижения медицины сопровождаются неуклонным увеличением продолжительности жизни населения в большинстве стран мира. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пожилой возраст начинается в 60 лет, к старикам относят людей старше 75 лет, а к долгожителям — старше 89 лет. С учетом неравномерного развития стран и, соответственно, разной продолжительности жизни предлагаются и другие подходы к определению пожилого возраста. На наш взгляд, обоснованным является начало пожилого возраста, предложенное S. Scherbov и соавт., а именно вычитание 10 лет из ожидаемой продолжительности жизни в регионе [1].

Общее старение населения приводит к значительному увеличению доли лиц пожилого и старческого возраста (ПСВ), обращающихся за медицинской помощью. Причем число больных ПСВ увеличивается как на амбулаторном, так и стационарном этапах лечения. Даже в отделениях реанимации и интенсивной терапии основной контингент больных перешагнул рубеж 65 лет [2].

Лечение больных ПСВ представляет собой архисложную задачу, связанную, естественно, не с абсолютным количеством лет, прожитым конкретным больным (паспортный возраст), а с наличием прежде всего коморбидной патологии, определяющей биологический возраст.

Под коморбидностью/полиморбидностью понимают состояние, обусловленное наличием нескольких заболеваний у одного пациента, которые могут быть как связанными патогенетически, так и отдельными [3]. Курация таких больных требует привлечения специалистов различного профиля (мультидисциплинарной команды). Вопросы лечения отдельных нозологий подробно изложены в рекомендациях профильных сообществ. Однако алгоритм проведения терапии нескольких заболеваний одновременно до конца не разработан [4].

Еще одной важной проблемой больных ПСВ является уменьшение функциональных резервов организма и развитие синдрома старческой астении (ССА) (frailty syndrome), снижающих качество жизни [5]. В основе ССА лежат изменения обменных процессов и малоподвижный образ жизни, клинические проявления — саркопения, потеря веса, нутритивная недостаточность (НН), когнитивные нарушения и пр. [6]. Причин для НН у пациентов ПСВ много: снижение аппетита, ограниченные активность и ресурсы, дисфагия, сопутствующая патология и пр. Кроме того, не стоит забывать, что увеличение числа лекарственных средств, принимаемых коморбидным больным, ассоциировано с нарушениями пищевого статуса. Было установлено, что относительный риск снижения веса и возникновения НН при приеме 1-2 препаратов составляет 1,48 (95% ДИ = 0,85-2,59), 3-4 препаратов — 1,96 (95% ДИ = 1,08-3,54), а 5 и более — 2,78 (95% ДИ = 1,38-5,60) [7].

Саркопения и больной ПСВ

Саркопении как одной из составляющих ССА до недавнего времени не уделяли должного внимания. Вместе с тем снижение мышечной массы у больных ПСВ является фактором риска неблагоприятного исхода заболевания [8]. Кроме малоподвижного образа жизни, развитию и прогрессированию саркопении способствуют метаболическая резистентность и НН, характерные для возрастных больных.

Данный термин был введен в клиническую практику лишь в 1989 г. [9]. В дальнейшем представления о саркопении были расширены и ее перестали рассматривать как только гериатрическую проблему [10]. Согласно современной классификации выделяют первичную (возраст-ассоциированную) и вторичную саркопению (рис. 1).



Определение саркопении, а также набор ее диагностических критериев разрабатываются под эгидой трех сообществ — Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN-SIG) и Международной рабочей группы по саркопении (IWGS). На основе консенсуса в 2019 г. было принято следующее определение: «Саркопения — это синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть» [11].

Потеря мышечной массы тела начинается после 30 лет и составляет 0,1-0,5% в год. После 60-65 лет этот процесс сильно ускоряется, темп снижения может достигать 8% в год, увеличиваясь до 15% после 70 лет [12]. Некоторые исследователи рассматривают саркопению как физиологический процесс, однако в ряде случаев (14% от популяции 65-75 лет и до 45% среди людей старше 85 лет) она приводит к выраженным функциональным нарушениям [12, 13]. Уменьшение силы и массы мышц регистрируется у 35-40% больных стационара, среди пациентов отделений интенсивной терапии этот показатель варьирует от 50% до 70% [14, 15].

Возникновение саркопении — следствие нарушения функции различных внутриклеточных сигнальных каскадов, результатом которых является преобладание катаболических процессов в мышечных волокнах. Биохимическая природа саркопении отличается от другого состояния, проявляющегося потерей мышечной массы — кахексии. При кахексии центральная роль в патогенезе отводится воспалению и активации системы цитокинов. У больных с вторичной саркопенией оба эти процесса могут сочетаться.

Согласно последним исследованиям, универсального патогенетического пути потери мышечной массы не существует. Выделяются внешние и внутренние факторы, потенциально влияющие на состояние поперечнополосатой мускулатуры. К внутренним факторам относят снижение уровня анаболических гормонов, возрастную нейромышечную дегенерацию, хроническое воспаление и окислительный стресс. Ведущими внешними факторами являются НН, снижение физической активности, в том числе при развитии острых или хронических заболеваний. Для саркопении характерна резистентность к инсулину и аминокислотам, при этом требуется большее количество

свободных аминокислот для стимуляции синтеза белка в клетках мышечной ткани [16].

При оценке состояния больного можно диагностировать сочетание снижения мышечной массы с другими нарушениями состава тела — сниженной костной массой (остеосаркопения), повышенной жировой массой (саркопеническое ожирение), либо и тем, и другим (остеосаркопеническое ожирение) [11]. На рис. 2 представлена фенотипическая классификация саркопении.

Прогностически саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение — два крайне опасных метаболических нарушения. Установлено, что развитие саркопенического ожирения среди мужчин в возрасте от 60 до 80 лет ассоциировано с двукратным увеличением общего риска смерти [17]. Сочетание саркопении и ожирения приводит к развитию порочного круга и прогрессированию метаболических нарушений в обоих направлениях. Причем неважно, что возникло раньше. Для ожирения характерны избыточная продукция провоспалительных цитокинов и снижение чувствительности мышц к инсулину, что является элементами патогенеза саркопении. Уменьшение физической активности в свою очередь приводит к увеличению веса тела и жировой массы [11, 17].

Диагностика саркопении

Выделяют клинические (скрининговые) и инструментальные методы диагностики саркопении [18].

Клинические методы диагностики саркопении. Наиболее известным методом скрининга является опросник на силу и зависимость от помощи при ходьбе, вставании со стула, подъеме по лестнице, склонность к спонтанным падениям (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls, SARC-F) [11]. В него включены следующие параметры: подъем груза, ходьба по комнате, вставание со стула, подъем по лестнице, непроизвольные падения. Саркопению диагностируют при наборе пациентом четырех и более баллов (табл.).

Опросник SARC-F чаще всего используется у амбулаторных больных, способных к сотрудничеству и без выраженных когнитивных нарушений. Однако у пациентов, находящихся в стационаре, выполнение всех требований опросника не всегда возможно. Особенно это касается больных в критических состояниях. Кроме того, с помощью опросника трудно/невозможно оценивать динамику саркопении у пациентов реанимационного профиля, а также эффективность терапевтических мероприятий по профилактике снижения/увеличению мышечной массы. Альтернативой для таких ситуаций служат инструментальные методы исследования.

Инструментальные методы диагностики саркопении. Исходя из определения саркопении, можно полагать, что кроме мышечной массы для ее диагностики возможна оценка

Таблица Опросник SARC-F для скрининга саркопении [11] / SARC-F questionnaire for screening sarcopenia [11]		
Составляющая	Вопрос	Результат (баллы)
Сила	Насколько тяжело вам поднять и удерживать груз весом 4-5 кг?	<ul style="list-style-type: none"> Совсем не тяжело — 0 Немного тяжело — 1 Очень тяжело или не могу поднять — 2
Помощь при ходьбе	Насколько тяжело пройти по комнате?	<ul style="list-style-type: none"> Совсем не тяжело — 0 Немного тяжело — 1 Очень тяжело, приходится использовать вспомогательные средства или не могу пройти — 2
Подъем со стула	Насколько тяжело подняться со стула или кровати?	<ul style="list-style-type: none"> Совсем не тяжело — 0 Немного тяжело — 1 Очень тяжело или не могу встать без посторонней помощи — 2
Подъем по лестнице	Насколько тяжело пройти лестничный пролет в 10 ступенек?	<ul style="list-style-type: none"> Совсем не тяжело — 0 Немного тяжело — 1 Очень тяжело или не могу пройти — 2
Падение	Сколько раз упали за последний год?	<ul style="list-style-type: none"> Ни разу — 0 1-3 падения — 1 4 и более падений — 2

мышечной силы. Имеются данные, что мышечная сила может быть более важным предиктором неблагоприятных функциональных исходов, чем мышечная масса [19]. Для оценки мышечной силы широко используются функциональные тесты от простых и широко применяющихся на практике, таких как оценка силы хвата кисти, до более сложных, требующих наличия специального оборудования.

Инструментальная диагностика саркопении включает в себя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA), биоэлектрический импедансный анализ, компьютерную и магнитно-резонансную томографии (КТ и МРТ), ультразвуковые методики [16, 18].

Не все вышеперечисленные методы широко используются в клинической практике, биоэлектрический импедансный анализ — удел научных исследований. Для изучения состава тела и оценки качественных характеристик мышечной ткани наибольшей информативностью обладают КТ и МРТ.

Золотым стандартом инструментальной диагностики саркопении на сегодняшний день является оценка площади поясничных мышц на аксиальном срезе на уровне третьего поясничного позвонка (L₃) с дальнейшим расчетом скелетно-мышечного индекса (площадь поясничных мышц/рост²). Отдельно стоит подчеркнуть, что данные методики визуализации дают возможность оценки не только качественного, но и количественного состава скелетной мускулатуры. Например, при МРТ возможна оценка степени жировой дистрофии миоцитов, а также установление выраженности замещения мышечной ткани соединительной, однако настолько подробное описание требует большого опыта.

Проведение томографии исключительно для выявления саркопении нецелесообразно, учитывая значительную лучевую нагрузку и дороговизну процедуры. Однако оценка состояния мышечной системы может быть проведена при выполнении томографии по другим показаниям (например, при проведении исследования органов брюшной полости для исключения хирургической патологии).



Рис. 2. Фенотипы саркопении / Sarcopenia phenotypes

Ультразвуковые методы исследования (УЗИ). УЗИ в настоящий момент не относят к основным методам диагностики саркопении, но это временное явление. Нарботки последних лет свидетельствуют об эффективности и доступности этого метода [20].

В некоторых клиниках УЗИ может быть хорошим вариантом первоначальной оценки качества и количества массы скелетных мышц. Его основными преимуществами по сравнению с другими методами являются низкая стоимость, портативность и отсутствие радиационного облучения. Отсутствие лучевой нагрузки позволяет применять ультразвуковые методики для всех пациентов, включая детей и беременных женщин. Еще одно важное преимущество УЗИ заключается в том, что оно позволяет визуализировать целевую структуру в реальном времени и, благодаря оценке изменения эхогенности, может предоставить информацию о наличии воспаления, фиброза и инфильтрации жировой ткани. Основным ограничением УЗИ является отсутствие стандартизированного протокола, а также выраженная зависимость от способностей и навыков человека, выполняющего исследование [18].

Лечение и профилактика саркопении

В настоящее время отсутствуют общепринятые схемы лечения саркопении. Акцент делается на ее профилактику на основе физических нагрузок и высокобелкового питания.

При обсуждении лечения саркопении в стационаре большинство клиницистов используют высокобелковое питание, физические упражнения, которые являются необходимыми для синтеза мышечного белка. Отношение к фармакологическим методам лечения (тестостерон, соматотропин) остается сдержанным из-за недоказанной эффективности и большого числа побочных эффектов.

Несомненно, нутритивная поддержка у больных саркопенией обоснована. Это подтверждается рядом исследований. В частности, у 986 лиц ПСВ (65–79 лет) без выраженной патологии изучили влияние различного количества белка в пищевом рационе ($< 0,8$ г/кг/сут, $-0,8 < 1,0$ г/кг/сут, $-1,0 < 1,2$ г/кг/сут и $> 1,2$ г/кг/сут) на состояние мышечной массы [21]. Было установлено, что у лиц ПСВ для поддержания стабильного объема мышечной массы и силы может потребоваться увеличение в дневном рационе белка более 1,2 г/кг/сут. Схожие данные приводятся и в работе J. McKendry и соавт., которые утверждают, что для поддержания функции и массы мышц у больных ПСВ реанимационного профиля необходимо сочетать повышенное введение белка с физическими нагрузками [22].

В условиях сниженного аппетита у больных ПСВ адекватная доставка белка становится проблемной. Добиться результата можно с помощью перорального дополнительного питания в виде сипинга. Сипинг часто используется в ситуациях, когда обычное питание оказывается неполным или недостаточным для удовлетворения потребностей в макро- и микронутриентах с целью ускорения восстановления как при острых, так и при хронических состояниях. Так, например, у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) наряду с мероприятиями по восстановлению основных функций организма и предотвращению вторичного повреждения головного мозга программа нутритивно-метаболической поддержки является одним из ключевых направлений современной концепции реабилитации [23].

Современные специализированные продукты для дополнительного перорального питания имеют различные вкусы, что позволяет выбрать подходящий напиток с учетом индивидуальных особенностей пациента. Идеальный напиток для сипинга

имеет небольшой объем и характеризуется низкой способностью вызывать чувство насыщения, которое сохраняется в течение непродолжительного времени. Благодаря этому его применение не ведет к снижению приема обычной пищи. Кроме высокой калорийности и содержания белка в небольшом объеме, смеси для сипинга имеют и другие преимущества. В частности, они сбалансированы по содержанию основных нутриентов, обогащены микроэлементами и витаминами, могут дополнительно содержать пищевые волокна и биоактивные компоненты.

Не стоит забывать и о психологической стороне использования препаратов для сипинга. Обычно они представлены в красивой упаковке и имеют разнообразный вкус. Назначение сипинга на этапе диагностики заболевания и выявления НН позволяет врачу сразу начать коррекцию нарушений питания и создает определенный ореол «внимательности к своей персоне» в глазах пациента.

В настоящее время разработан ряд продуктов специализированного сипингового питания для пациентов с различными целями и потребностями. Продукты различаются по объему, содержанию белка и специальным добавкам.

Сипинг Нутридринк 200 мл является легкоусвояемым полноценным сбалансированным источником питания и предназначен для коррекции НН при широком спектре патологий, в том числе и при саркопении. В 200 мл готового к употреблению продукта содержится 12 г белка, 300 ккал энергии, полный спектр необходимых витаминов и минералов, в том числе повышенное содержание железа — 4,8 мг. Нутридринк 200 мл обогащен натуральными каротиноидами, содержит витамины группы В, С, Е и микроэлементы (хром, селен, медь), которые обеспечивают антиоксидантный эффект. Оптимальное содержание жирных кислот омега-6 и омега-3 в соотношении 5:1 помогает улучшать противовоспалительную и иммуномодулирующую защиту. Продукт может употребляться в качестве дополнительного, а при необходимости и единственного источника питания.

Оценка применения сипинга Нутридринк 200 мл у пожилых пациентов с ОНМК без нарушения глотания показала благоприятное влияние на клинические исходы и снижение смертности [24, 25].

У пожилых пациентов с нарушенной функцией желудочно-кишечного тракта (снижение моторной функции, склонность к запорам), в том числе на фоне длительной иммобилизации или проведения антибактериальной терапии, могут применяться сипинговые продукты с пищевыми волокнами.

Высококалорийный продукт специализированного питания Нутридринк Компакт с пищевыми волокнами со вкусом кофе также предназначен для пациентов с недостаточностью питания или риском ее развития, в том числе при снижении моторно-эвакуаторной функции кишечника и/или наличии клинических проявлений дисбактериоза кишечника. В 100 мл продукта Нутридринк Компакт с пищевыми волокнами (вкус кофе) содержится 240 ккал (2,4 ккал/мл), 9,5 г белка (16% энергии), 25,4 г углеводов (42% энергии), 10,4 г жиров (39% энергии) и 3,6 г клетчатки (3% энергии). В 125 мл продукта, полноценного по питательной ценности и обогащенного клетчаткой, содержится аналогичное количество питательных веществ, сопоставимое с 200 мл стандартной порции (1,5 ккал/мл, 16% энергии белка), что позволяет уменьшить объем потребления на 40% и избежать перегрузки жидкостью.

Следует отметить, что дозировка применения специализированных продуктов питания рассчитывается в зависимости от потребности в белке и энергии. Клинически значимый эффект наступает при приеме не менее чем в течение 3 недель.

Кроме высобелкового питания, определенный интерес для лечения саркопении представляют ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ЖК). Доказано, что назначение ω -3 ЖК — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой — способствует уменьшению выраженности воспалительного процесса и увеличению мышечной массы у лиц ПСВ, что в свою очередь препятствует развитию и прогрессированию саркопении [26]. В другом исследовании G. I. Smith и соавт. рандомизировали в две группы 60 испытуемых в возрасте 60–85 лет [27]. 40 людей ПСВ в течение 6 месяцев получали в составе диеты рыбий жир, содержащий ω -3 ЖК, а 20 — кукурузное масло. Установили, что назначение ω -3 ЖК ассоциируется с увеличением объема и силы мышц.

Заключение

Акцент на саркопении в последних публикациях, посвященных больным ПСВ, обусловлен неуклонным увеличением числа лиц с проблемами со скелетной мускулатурой. Развитие различных фенотипов саркопении часто пропускается клиницистами и не учитывается в процессе лечения основной нозологии. Однако саркопения относится к факторам, ухудшающим прогноз заболевания. Инструментальные методы, особенно УЗИ-диагностика, позволяют наиболее полно оценивать динамику саркопении в процессе лечения. В основе профилактики и лечения саркопении лежит сочетание высокобелкового питания с реабилитационными мероприятиями по расширению физической активности. Обычного питания больным ПСВ недостаточно для поддержания мышечной массы. Использование перорального дополнительного питания в виде препаратов для сипинга позволяет обеспечить больного достаточным количеством субстратов для синтеза мышечного белка. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена при участии компании ООО «Нутриция». Это никак не повлияло на мнение авторов.
CONFLICT OF INTERESTS. The article was prepared with the participation of Nutricia LLC. This did not affect the author's opinion in any way.

Литература/References

1. Scherbov S., Sanderson W. C. New approaches to the conceptualization and measurement of age and aging // *J Aging Health*. 2016; 28: 1159–1177. DOI: 10.1177/0898264316656517.
2. Flaatten H., de Lange D. W., Artigas A., et al. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU // *Intensive Care Med*. 2017; 43 (9): 1319–1328.
3. Оганов Р. Г., Драпкина О. М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (4): 4–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-4-9. [Oganov R. G., Drapkina O. M. Polymorbidity: patterns of formation and principles of combination of several diseases in one patient. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2016; 15(4): 4–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-4-9.]
4. Lefèvre T., d'Ivernois J.-F., De Andrade V. et al. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization // *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014; 62 (5): 305–314. DOI: 10.1016/j.respe.2014.09.002.
5. Paul J. A., Whittington R. A., Baldwin M. R. Critical Illness and the Frailty Syndrome: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets // *Anesth Analg*. 2020; 130 (6): 1545–1555. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004792.
6. Montgomery C. L., Rolfsen D. B., Bagshaw S. B. Frailty and the Association Between Long-Term Recovery After Intensive Care Unit Admission // *Crit Care Clin*. 2018; 34 (4): 527–547. DOI: 10.1016/j.ccc.2018.06.007.
7. Agostini J. V., Han L., Tinetti M. E. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults // *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (10): 1719–1723. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52467.x.
8. Xue Q., Wu J., Ren Y. et al. Sarcopenia predicts adverse outcomes in an elderly population with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Geriatrics*. 2021; 21: 493. DOI: 10.1186/s12877-021-02438-w.
9. Rosenberg I. H. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19–21, 1988 // *Am J Clin Nutr*. 1989; 50 (5 Suppl): 1121–1235.
10. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // *Age Ageing*. 2010; 39 (4): 412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
11. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
12. Curcio F., Ferro G., Basile C. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial

- approach // *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014; 62 (5): 305–314. DOI: 10.1016/j.respe.2014.09.002.
13. Scharf G., Heineke J. Finding good biomarkers for sarcopenia // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012; 3 (3): 145–148. DOI: 10.1007/s13539-012-0081-7.
 14. Peterson S. J., Braunschweig C. A. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting // *Nutr. Clin. Pract*. 2016; 31 (1): 40–48. DOI: 10.1177/0884533615622537.
 15. Kizilarslanoglu M. C., Kuyumcu M. E., Yesil Y., Halil M. Sarcopenia in critically ill patients // *J Anesth*. 2016; 30 (5): 884–890. DOI: 10.1007/s00540-016-2211-4.
 16. Пасечник И. Н., Закревский А. И., Талызин П. А., Мазова М. С. Саркопения: взгляд анестезиолога-реаниматолога // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2021; 1: 82–89. DOI: 10.26269/zqkk-j843. [Pasechnik I. N., Zakrevskiy A. I., Talyzin P. A., Mazova M. S. Sarcopenia: the view of an anesthesiologist-resuscitator. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2021; 1: 82–89. Doi.: 10.26269/zqkk-j843]
 17. Atkins J. L., Whincup P. H., Morris R. W. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men // *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62 (2): 253–260. DOI: 10.1111/jgs.12652.
 18. Закревский А. И., Фёдорова А. А., Пасечник И. Н., Кутепов Д. Е. Саркопения: как её диагностировать? // *Клиническое питание и метаболизм*. 2021; 1 (2): 13–22. DOI: 10.17816/clinutr71107. [Zakrevskiy A. I., Fedorova A. A., Pasechnik I. N., Kutepov D. E. Sarcopenia: how to diagnose it? // *Klinicheskoe pitaniye i metabolism*. 2021; 1 (2): 13–22. DOI: 10.17816/clinutr71107.]
 19. Newman A. B., Kupelian V., Visser M. et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61 (1): 72–77. DOI: 10.1093/gerona/61.1.72.
 20. Ticinesi A., Narici M. V., Lauretani F. Assessing sarcopenia with vastus lateralis muscle ultrasound: an operative protocol // *Aging Clin Exp Res*. 2018; 30 (12): 1437–1443. DOI: 10.1007/s40520-018-0958-1.
 21. Montiel-Rojas D., Nilsson A., Santoro A. et al. Fighting Sarcopenia in Ageing European Adults: The Importance of the Amount and Source of Dietary Proteins // *Nutrients*. 2020; 12 (12): 3601. DOI: 10.3390/nu12123601.
 22. McKendry J., Thomas A. C. Q., Phillips S. M. Muscle Mass Loss in the Older Critically Ill Population: Potential Therapeutic Strategies // *Nutr Clin Pract*. 2020; 35 (4): 607–616. DOI: 10.1002/ncp.10540.
 23. Российские клинические рекомендации по проведению нутритивной поддержки у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, 2013. <https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol-nutritsii-pri-onmk-32.pdf>. [Russian clinical guidelines for nutritional support in patients with acute cerebrovascular accidents, 2013. <https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol-nutritsii-pri-onmk-32.pdf>]
 24. Gariballa S. E., Parker S. G., Taub N., Castleden C. M. A randomized, controlled, single-blind trial of nutritional supplementation after acute stroke // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998; 22 (5): 315–319. DOI: 10.1177/0148607198022005315.
 25. Gariballa S., Forster S., Walters S., Powers H. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nutritional supplementation during acute illness // *Am J Med*. 2006; 119 (8): 693–699. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.12.006.
 26. Smith G. I., Atherton P., Reeds D. N., et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial // *Am J Clin Nutr*. 2011; 93 (2): 402–412. DOI: 10.3945/ajcn.110.005611.
 27. Smith G. I., Julland S., Reeds D. N., Sinacore D. R., Klein S., Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults // *Am J Clin Nutr*. 2015; 102 (1): 115–22. DOI: 10.3945/ajcn.114.105833.

Сведения об авторах:

Новикова Татьяна Валериановна, медицинский менеджер, Медицинский Департамент ООО «Нутриция»; 143500, Россия, Истра, ул. Московская, 48; tatyana.novikova@danone.com
Пасечник Игорь Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; pasigor@yandex.ru
Рыбинцев Владимир Юрьевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; xxxvlad66@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana V. Novikova, Medical Manager, Medical Department, Nutricia LLC; 48 Moskovskaya str., Istra, 143500, Russia; tatyana.novikova@danone.com
Igor N. Pasechnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of department of Anesthesiology and Intensive Care of the Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19 b.1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; pasigor@yandex.ru
Vladimir Yu. Rybintsev, MD, Associate Professor of the department of Anesthesiology and Intensive Care of the Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19 b.1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; xxxvlad66@mail.ru

DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.010

Новые лекарственные средства и подходы к лечению / New drugs and treatment approaches

Запор у коморбидных пациентов

Е. А. Лялюкова, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

Е. Н. Логинова, ORCID: 0000-0002-0601-7044, log-ekaterina@yandex.ru

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

Резюме. Пациенты пожилого и старческого возраста в силу физиологических причин и коморбидной патологии имеют высокий риск развития запора. Причиной запора чаще всего являются алиментарные факторы и возраст-ассоциированные заболевания и повреждения толстой кишки (дивертикулярная болезнь, ишемия толстой кишки, ректоцеле, геморрой и другие); метаболические, эндокринные расстройства и неврологические заболевания. Возрастные анатомические, структурные и функциональные изменения пищеварительной системы вносят свой вклад в развитие запоров у пожилых. У пациентов «серебряного возраста» отмечено увеличение длины желудочно-кишечного тракта, прогрессирование атрофических, склеротических изменений слизистой и подслизистой оболочки, снижение количества секреторных клеток, замещение мышечных волокон соединительной тканью и др. Все это способствует замедлению транзита по желудочно-кишечному тракту и нарушению акта дефекации. Образ жизни пожилых людей также может способствовать развитию запора. Низкое содержание в рационе клетчатки, употребление преимущественно термически обработанной пищи, нарушение ритма питания (прием пищи 1-2 раза в день) являются одной из причин возникновения запоров у пожилых, чему способствуют трудности при жевании вследствие стоматологических проблем. Колоноскопия показана всем пациентам пожилого и старческого возраста с запором, а выявление «симптомов тревоги» необходимо проводить при каждом визите пациента. Вне зависимости от причины вторичного запора, все пациенты должны осуществлять ряд мер немедикаментозного характера, включающих изменение образа жизни, диету с включением достаточного количества клетчатки и потребление жидкости. Физические методы лечения могут включать лечебную гимнастику, массаж толстой кишки для стимуляции моторной активности кишечника в определенное время. При неэффективности немедикаментозных мероприятий рекомендуется использование осмотических слабительных, а также средств, увеличивающих объем каловых масс. Высокая эффективность и безопасность псиллиума позволяет рекомендовать его в лечении хронического запора у пожилых пациентов.

Ключевые слова: запор, лица пожилого и старческого возраста, коморбидная патология, пищевые волокна, псиллиум.

Для цитирования: Лялюкова Е. А., Логинова Е. Н. Запор у коморбидных пациентов // *Лечащий Врач*. 2021; 12 (24): 68-72.

DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.010

Constipation in patients with comorbidity

Elena A. Lyalyukova, lyalykova@rambler.ru

Ekaterina N. Loginova, ORCID: 0000-0002-0601-7044, log-ekaterina@yandex.ru

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 5 Pyotr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

Abstract. Elderly and senile patients, due to physiological reasons and comorbid pathology, have a high risk of constipation. The causes of constipation are more often nutritional factors and age-associated diseases and damage to the colon (diverticular disease, colon ischemia, rectocele, hemorrhoids, and others); metabolic, endocrine disorders and neurological diseases. Age-related anatomical, structural and functional changes in the digestive system contribute to the development of constipation in the elderly. In patients of «silver age», there was an increase in the length of the gastrointestinal tract, the progression of atrophic, sclerotic changes in the mucous and submucosa, a decrease in the number of secretory cells, replacement of muscle fibers with connective tissue, etc. All this contributes to the slowing down of transit through the gastrointestinal tract and the violation of the act of defecation. Elderly lifestyles can also contribute to constipation. The low fiber content in the diet, the use of mainly thermally processed food, the violation of the rhythm of the diet (eating 1-2 times a day) are one of the causes of constipation in the elderly, which is facilitated by difficulty in chewing due to dental problems. Colonoscopy is ordered for all elderly and senile patients with constipation, and the identification of «anxiety symptoms» should be carried out at each patient visit. Regardless of the cause of secondary constipation, all patients should take a number of non-pharmacological measures, including lifestyle changes, a diet with adequate fiber, and fluid intake. Physical therapies may include medical gymnastics, colon massage to stimulate bowel movement at specific times. If non-drug measures are ineffective, it is recommended to use osmotic laxatives, as well as agents that increase the volume of feces. Psyllium supplementation is recommended for treatment of chronic constipation in elderly patients due to its high efficacy and safety.

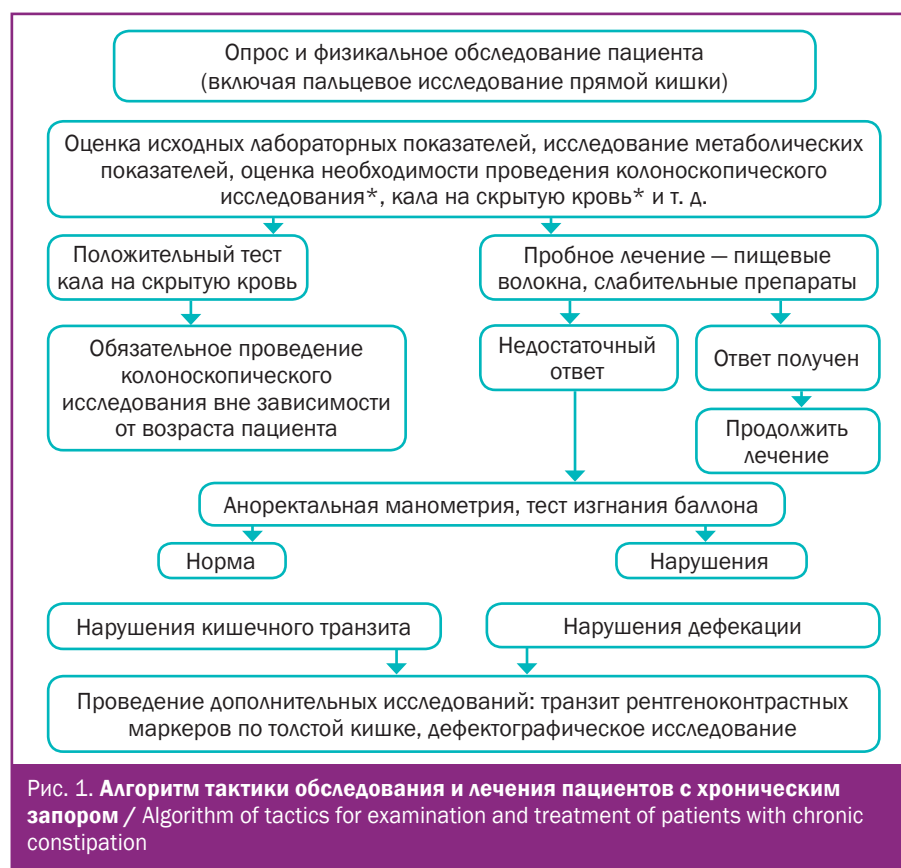
Keywords: constipation, elderly and senile persons, comorbid pathology, dietary fiber, psyllium.

For citation: Lyalyukova E. A., Loginova E. N. Constipation in patients with comorbidity // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 68-72.

DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.010

Согласно действующим рекомендациям национального общества гастроэнтерологов России, запор — это удлинение интервалов между актами произвольной дефекации до 72 часов и более, сопровождающееся, как правило, комплексом симптомов в виде изменения формы и консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал — 1-й и 2-й типы по Бристольской шкале), ощущением неполного опорожнения кишки, необходимостью избыточного, нередко бесполезного, натуживания, а также приобретающего характер зависимости от приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, трансанальное или трансвагинальное ручное пособие и т. п.) [1, 2].

По поводу запора пациенты обращаются к врачам различных специальностей, что во многом связано с полиэтиологичностью заболевания. Аномалии и пороки развития толстой кишки и ее иннервации (долихосигма, долихоколон, мегаколон, болезнь Гиршпрунга и др.), а также синдром раздраженного кишечника относятся к первичным запорам. Вторичные запоры чаще всего развиваются у пациентов пожилого и старческого возраста на фоне других заболеваний, повреждений кишки (ректоцеле, анальная трещина, осложненный геморрой, колоректальный рак, дивертикулярная болезнь, ишемический колит, воспалительные заболевания кишечника и др.); сдавления толстой кишки извне (опухоли яичника и др.); неврологических заболеваний (болезнь Паркинсона, опухоль спинного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, рассеянный склероз и др.); эндокринных расстройств (сахарный диабет (СД), гипотиреоз, акромегалия, постменопаузальный запор); нарушений электролитного обмена (гипокалиемиия, гиперкальциемия); на фоне приема лекарственных средств (антихолинэргических, антипаркинсонических, антиаритмических, антигистаминных препаратов, трициклических антидепрессантов, анальгетиков, нейролептиков, спазмолитиков, блокаторов кальциевых каналов, секвестрантов желчных кислот; препаратов, содержащих алюминий, кальций, висмут, сульфат железа,



оральных контрацептивов, полистирольных смол, симпатомиметиков и многих других) [1-10].

Возрастные анатомические, структурные и функциональные изменения пищеварительной системы следует учитывать при развитии запоров у пожилых. У пациентов «серебряного возраста» отмечено увеличение длины желудочно-кишечного тракта, прогрессирование атрофических, склеротических изменений слизистой и подслизистой оболочки, снижение количества секреторных клеток, замещение мышечных волокон соединительной тканью и др. Все это способствует замедлению транзита по желудочно-кишечному тракту и нарушению акта дефекации [1, 6, 11-14].

Кроме того, с возрастом нарушается соотношение сахаролитической и протеолитической микрофлоры толстой кишки. Сахаролитическая флора (бифидобактерии, лактобациллы, пропионобактерии, кокки) уступает место протеолитической (бактероиды, протей, эшерихии, клостридии), которая метаболизирует продукты кишечного гидролиза белков и синтезирует ароматические аминокислоты, эндогенные канцеро-

гены. Модулируя перистальтику толстой кишки, секрецию и абсорбцию, микробиота кишечника может способствовать развитию запора за счет метаболической активности микробов с участием желчных кислот, короткоцепочечных жирных кислот, 5-гидрокситриптамина и метана [15].

Образ жизни пожилых людей также может способствовать развитию запора. Низкое содержание клетчатки в рационе, употребление преимущественно термически обработанной пищи, нарушение ритма питания (прием пищи 1-2 раза в день) являются наиболее распространенными причинами возникновения запоров у пожилых, чему способствуют трудности при жевании вследствие стоматологических проблем [7, 11, 13, 16]. В отношении влияния низкой физической активности на развитие запоров существуют противоречивые данные [16, 17]. С одной стороны, гиподинамия, особенно на фоне снижения потребления жидкости, способствует развитию запоров, что было показано в одном из популяционных исследований, проводимых в Мексике во время изоляции, введенной из-за пандемии COVID-19 [18]. В недавнем проведенном метаанализе также

получены данные об эффективности упражнений в лечении пациентов с запорами, что подтверждено данными испанского и корейского руководств по ведению пациентов с запорами, в том числе на фоне синдрома раздраженной кишки [12, 19, 20]. Однако в ряде недавно завершившихся рандомизированных исследований не отмечено положительного или отрицательного влияния физической активности на развитие запора [12, 21]. У пожилых пациентов с деменцией также не выявлено положительного влияния увеличения физической активности на повышение моторики кишечника [22].

Таким образом, пищеварительная система пожилого человека отличается функциональной недостаточностью и повышенной уязвимостью [14].

Согласно рекомендациям российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России, обследование и лечение пациентов с хроническим запором должно проводиться в полном объеме по алгоритму, представленному на рис. 1 [2]. Кроме того, следует обратить внимание на то, что наличие «симптомов тревоги» указывает на присутствие у пациента органического заболевания и должно служить показанием к углубленному обследованию.

В целом прежде всего рекомендуются мероприятия по лечению заболеваний, являющихся этиологическим фактором вторичного хронического запора [1, 2, 23]. Однако вне зависимости от причины вторичного запора все пациенты должны осуществлять ряд мер немедикаментозного характера, включающих изменение образа жизни, диету

с включением достаточного количества клетчатки (не менее 20–25 г) и потребление жидкости. Физические методы лечения могут включать лечебную гимнастику, массаж толстой кишки для стимуляции моторной активности кишечника в определенное время [1].

При неэффективности немедикаментозных мероприятий рекомендуется использование осмотических слабительных (макрогол-4000, лактулоза), а также средств, увеличивающих объем каловых масс (псиллиум — семя подорожника овального, метилцеллюлоза, морская капуста, отруби, поликарбофил) [1].

Пищевые волокна — пищевые вещества, не перевариваемые ферментами организма человека, но перерабатываемые полезной микрофлорой кишечника. Пищевые волокна содержатся только в растениях.

Пищевые волокна отличаются по составу и по своим свойствам. Растворимые волокна лучше выводят тяжелые металлы, токсичные вещества, радиоизотопы, холестерин. Нерастворимые волокна лучше удерживают воду, способствуя формированию мягкой эластичной массы в кишечнике и улучшая ее выведение. В растительных продуктах, как правило, содержатся пищевые волокна разных видов. Присутствуют также и другие полисахариды, например крахмал.

Однако наиболее ценны фракции пищевых волокон — некрахмальные полисахариды, которые разделены на целлюлозу и нецеллюлозные полисахариды. К последним относятся гемицеллюлозы, пектин, запасные полисахариды, подобные инулину и гуару и гуару, а также растительные камеди и слизи. И, наконец, нецеллюлозные полисахариды можно разделить на водорастворимые (гидрофильные) и водонерастворимые (гидрофобные) компоненты (рис. 2).

Гидрофильные гетерополисахариды (слизи) образуются обычно в неповрежденных клетках растений в результате слизистого перерождения. Нейтральные слизи являются продуктами полимеризации моносахаридов — D-галактозы, D-маннозы, L-арабинозы, D-глюкозы (галактоманнаны, глюкоманнаны, арабиногалактаны). Встречаются у растений семейств орхидных, лилейных, бобовых.

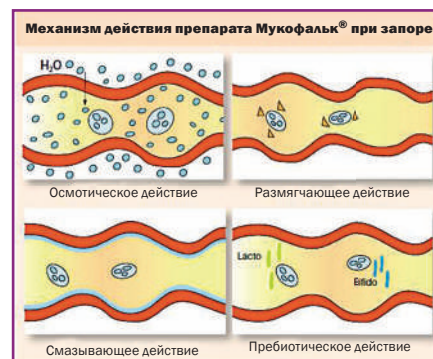


Рис. 3. Механизм действия препарата Мукофальк при запоре / The mechanism of action of the drug Mucofalk for constipation

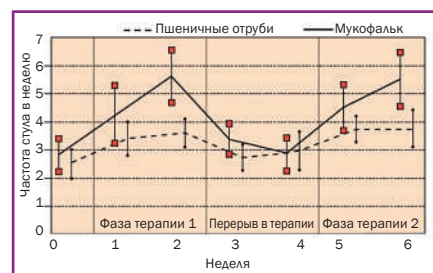


Рис. 4. Мукофальк® эффективнее пшеничных отрубей нормализует частоту стула при хроническом запоре / Mucofalk® is more effective than wheat bran in normalizing stool frequency in chronic constipation

Кислотность кислых слизей обусловлена урановыми кислотами в их составе (слизь семян подорожника, льна, корней алтея и др.).

В отличие от других пищевых волокон, Мукофальк, помимо пребиотического эффекта и увеличения объема стула в результате осмотического действия, оказывает размягчающее и смазывающее действие на содержимое кишечника за счет гель-формирующей фракции, что облегчает пропульсию кишечного содержимого и вносит вклад в слабительный эффект препарата (рис. 3).

От других пищевых волокон псиллиум (Мукофальк) отличается большей эффективностью и лучшей переносимостью. Это подтверждает сравнительное исследование влияния псиллиума (Мукофалька) и пшеничных отрубей на частоту стула, интенсивность болей в животе и метеоризм при лечении запора у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. В исследование было включено две группы по 30 пациентов каждая в возрасте от 21 до 73 лет. Период

наблюдения составлял 6 недель и был разделен на 3 фазы по 2 недели каждая.

В первую фазу терапии одна группа принимала 3 пакетика по 3,25 г псиллиума в составе Мукофалька, вторая — 3 столовые ложки по 7 г пшеничных отрубей в день. Затем делали перерыв в терапии. Вторая фаза терапии осуществлялась в том же режиме, что и первая фаза. Исследование показало, что средняя частота стула у пациентов, получавших Мукофальк, увеличилась с 2,8 до 5,5 раза в неделю, тогда как в группе принимавших пшеничные отруби частота стула увеличилась с 2,5 до 3,6 раза (рис. 4) [24].

В мультицентровом исследовании, проведенном в Великобритании, у амбулаторных пациентов исследовалась сравнительная эффективность псиллиума и лактулозы в лечении функциональных запоров. В исследовании приняли участие 65 врачей общей практики, которые оценили эффективность терапии суммарно у 394 пациентов, 224 (57%) из которых получали терапию псиллиумом и 170 (43%) — лактулозой в течение четырех недель. Пациенты посещали семейного врача перед началом исследования, через две и четыре недели терапии. По завершении исследования было показано, что псиллиум превосходил лактулозу в отношении нормализации моторной функции кишечника по интегральной эффективности, органолептическим показателям и комплаенсу. Кроме того, псиллиум вызывал меньше побочных эффектов, чем лактулоза [25].

Высокая эффективность псиллиума доказана в лечении хронического запора у пожилых пациентов. Согласно метаанализу, включавшему 31 исследование по изучению эффективности различных слабительных средств у пожилых, при назначении псиллиума ежедневного стула удалось достичь практически у всех больных, при этом по эффективности псиллиум не уступал макро голу, но значительно превосходил лактулозу [26]. Поэтому пациентам с запором, в том числе на фоне СД, при недостаточной эффективности диетических мер с целью увеличения объема кишечного содержимого и стимуляции моторики кишечника рекомендуется применение псиллиума [27].

Учитывая большое число исследований безопасности и эффективности, псиллиум включен в современные российские и зарубежные рекомендации по лечению запоров, в том числе его рекомендуют Научное общество гастроэнтерологов России, 2021; Российская гастроэнтерологическая ассоциация и Ассоциация колопроктологов России, 2020; Американская коллегия гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, 2014) [1, 2, 28].

В реальной клинической практике, когда врач стоит перед выбором препарата, следует руководствоваться прежде всего данными об эффективности и безопасности, полученными в клинических исследованиях.

На сегодняшний день в России для лечения запоров назначаются различные биологические добавки (БАД), содержащие разные пищевые волокна, и даже иногда псиллиум. Следует помнить, что БАДы, как правило, содержат другие компоненты и не имеют доказательной клинической базы, так как они не являются лекарственными средствами.

В отличие от других пищевых добавок, Мукофальк (псиллиум) содержит гель-образующую фракцию пищевых волокон, которая связывает в 20 раз больше жидкости, чем пищевые добавки. Как следствие, Мукофальк практически не вызывает метеоризма и оказывает гораздо более выраженное действие как на нормализацию стула, так и на снижение уровня холестерина.

Закключение

У пациентов пожилого и старческого возраста имеет место сочетание или перекрест нескольких клинических форм, нескольких патогенетических особенностей формирования запора. Причиной запора чаще являются алиментарные факторы и возраст-ассоциированная патология — заболевания и повреждения толстой кишки (дивертикулярная болезнь, ишемия толстой кишки, ректоцеле, геморрой и другие); метаболические, эндокринные расстройства и неврологические нарушения. Лекарственная терапия (прием мочегонных, антидепрессантов, препаратов кальция и других) также должна рассматриваться как одна из причин запора у данной категории пациентов. При обследовании необходимо

исключить механический запор, развивающийся в результате обструкции кишки опухолевым, спаечным, воспалительным процессом или в результате сдавления кишки извне. Колоноскопия показана всем пациентам пожилого и старческого возраста с запором, а выявление «симптомов тревоги» необходимо проводить при каждом визите пациента.

Для лечения запоров у обследованных пациентов эффективным и безопасным лекарственным средством является препарат на основе пищевых волокон Мукофальк с доказанной эффективностью (что подтверждает статус лекарственного препарата и наличие доказательной базы), содержащий стандартную дозу пищевых волокон, обладающий высокой безопасностью, хорошей переносимостью, удобством приема для пациента. Высокая эффективность и безопасность Мукофалька позволяют рекомендовать его как препарат первой линии в лечении хронического запора у пожилых коморбидных больных. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Голованова Е. В., Ардатская М. Д., Остроумова О. Д., Комиссаренко И. А., Корочанская Н. В., Козлова И. В., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Левченко С. В., Лоранская И. Д., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Шемеровский К. А. Запоры у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 175 (3): 10-33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33. [Lazebnik L. B., Turkina S. V., Golovanova Ye. V., Ardatskaya M. D., Ostroumova O. D., Komissarenko I. A., Korochanskaya N. V., Kozlova I. V., Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A., Levchenko S. V., Loranskaya I. D., Tkachenko Ye. I., Sitkin S. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Shemerovskiy K. A. Constipation in adults // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2020;175(3): 10-33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33.]
2. Клинические рекомендации. Запор. МЗ РФ, 2020. Российская гастроэнтерологическая ассоциация и Ассоциация колопроктологов России. [Clinical guidelines. Constipation. MZ RF, 2020. Rossiyskaya Gastroenterologicheskaya Assotsiatsiya i Assotsiatsiya koloproktologov Rossii.]

3. Wu C. Y., Chang W. P., Chang Y. H., Li C. P., Chuang C. M. The risk of irritable bowel syndrome inpatients with endometriosis during a 5-year follow-up: a nationwide population-based cohort study // *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30 (7): 907-912.
4. Enck P., Leinert J., Menno Smid M., et al. Somatic Comorbidity in Chronic Constipation: More Data from the GECCO Study // *Gastroenterology Research and Practice.* 2016; 1: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/5939238>.
5. Choung R. S., Rey E., Locke G. R. III, et al. Chronic constipation and co-morbidities: A prospective population-based nested case-control study // *United European Gastroenterology Journal.* 2016; 4 (1): 142-151.
6. Deb B., Prichard D. O., Bharucha A. E. Constipation and Fecal Incontinence in the Elderly // *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22 (11): 54. DOI: 10.1007/s11894-020-00791-1.
7. Abigail Maisey. A Practical Approach to Gastrointestinal Complications of Diabetes // *Diabetes Ther.* 2016; 7 (3): 379-386.
8. Noriko Ihana-Sugiyama, Naoyoshi Nagata, Ritsuko Yamamoto-Honda et al. Constipation, hard stools, fecal urgency, and incomplete evacuation, but not diarrhea is associated with diabetes and its related factors. Observational Study // *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (11): 3252-3260.
9. Ардатская М. Д., Ахкасов С. И., Веселов В. В., Зароднюк И. В., Ивашкин В. Т., Карпукhin О. Ю., Кашников В. Н., Коротких Н. Н., Костенко Н. В., Куловская Д. П., Лоранская И. Д., Москалев А. И., Сажин А. В., Тимебулатов В. М., Трубачева Ю. Л., Фролов С. А., Шаповальянц С. Г., Шельгин Ю. А., Шифрин О. С., Ярцев П. А. Дивертикулярная болезнь // *Колопроктология.* 2021; 20 (3): 10-27. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27>. [Ardatskaya M. D., Achkasov S. I., Veselov V. V., Zorodnyuk I. V., Ivashkin V. T., Karpukhin O. Yu., Kashnikov V. N., Korotkikh N. N., Kostenko N. V., Kulovskaya D. P., Loranskaya I. D., Moskaev A. I., Sazhin A. V., Timerbulatov V. M., Trubacheva Yu. L., Frolov S. A., Shapoval'yants S. G., Shelygin Yu. A., Shifrin O. S., Yartsev P. A. Diverticular disease. // *Koloproktologiya.* 2021; 20(3):10-27. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27>]
10. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Лапина Т. Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25 (4): 71-80. [Ivashkin V. T., Mayev I. V., Kucheryavyy Yu. A., Lapina T. L. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the management of patients with abdominal pain. // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015; 25(4):71-80.]
11. Лазебник Л. Б. Возрастные изменения пищеварительной системы // *Клиническая геронтология.* 2006; 1: 1-8. [Lazebnik L. B. Age-related changes in the digestive system. // *Klinicheskaya gerontologiya.* 2006;1:1-8.]
12. Bassotti G., Usai Satta P., Bellini M. Chronic Idiopathic Constipation in Adults: A Review on Current Guidelines and Emerging Treatment Options // *Clin Exp Gastroenterol.* 2021; 14: 413-428. DOI: 10.2147/CEG.S256364.
13. Vazquez Roque M., Bouras E. P. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients // *Clin Interv Aging.* 2015; 10: 919-930.
14. Emmanuel A., Mattace-Raso F., Neri M. C., Petersen K. U., Rey E., Rogers J. Constipation in older people: A consensus statement // *Int J Clin Pract.* 2017; 71 (1). DOI: 10.1111/ijcp.12920.
15. Zhang S., Wang R., Li D., Zhao L., Zhu L. Role of gut microbiota in functional constipation // *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2021; 9 (5): 392-401. DOI: 10.1093/gastro/oaab035.
16. Macêdo M. I. P., Albuquerque M. F. M., Tahan S., Morais M. B. Is there any association between overweight, physical activity, fat and fiber intake with functional constipation in adolescents? // *Scand J Gastroenterol.* 2020; 55 (4): 414-420. DOI: 10.1080/00365521.2020.
17. Fathallah N., Bouchard D., de Parades V. Les règles hygiéno-diététiques dans la constipation chronique de l'adulte : du fantasme à la réalité... [Diet and lifestyle rules in chronic constipation in adults: From fantasy to reality] // *Presse Med.* 2017; 46 (1): 23-30. French. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.03.019.
18. Remes-Troche J. M., Coss-Adame E., Amieva-Balmori M., Velarde-Ruiz Velasco J. A., Gómez-Castaños P. C., Flores-Rendón R., Gómez-Escudero O., Rodríguez-Leal M. C., Durán-Rosas C., Pinto-Gálvez S. M., Priego-Parra B. A., Triana-Romero A. Incidence of 'new-onset' constipation and associated factors during lockdown due to the COVID-19 pandemic // *BMJ Open Gastroenterol.* 2021; 8 (1): e000729. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000729.
19. Gao R., Tao Y., Zhou C., Li J., Wang X., Chen L., Li F., Guo L. Exercise therapy in patients with constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54 (2): 169-177. DOI: 10.1080/00365521.2019.1568544.
20. Zhou C., Zhao E., Li Y., Jia Y., Li F. Exercise therapy of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials // *Neurogastroenterol Motil.* 2019; 31 (2): e13461. DOI: 10.1111/nmo.13461.
21. Wilson P. B. Associations between physical activity and constipation in adult Americans: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey // *Neurogastroenterol Motil.* 2020; 32 (5): e13789. DOI: 10.1111/nmo.13789.
22. Chen C. L., Liang T. M., Chen H. H., Lee Y. Y., Chuang Y. C., Chen N. C. Constipation and Its Associated Factors among Patients with Dementia // *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (23): 9006. DOI: 10.3390/ijerph17239006.
23. Lacy B. E., Mearin, Lin Chang, Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. Bowel disorders // *Gastroenterology.* 2016; 150: 1393-1407.
24. Hotz J., Plein K. Wirkung von Plantago-Samenschalen im Vergleich zu Weizenkleie auf Stuhlfrequenz und Beschwerden beim Colon-irritable-Syndrom mit Obstipation [Effectiveness of plantago seed husks in comparison with wheat brain on stool frequency and manifestations of irritable colon syndrome with constipation] // *Med Klin (Munich).* 1994; 89 (12): 645-651. German. PMID: 7869999.
25. Dettmar P. W., Sykes J. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation // *Curr Med Res Opin.* 1998; 14 (4): 227-233. DOI: 10.1185/0300799809113363. PMID: 9891195.
26. Fleming V., Wade W. E. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults // *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010; 8 (6): 514-550.
27. Noureddin S., Mohsen J., Payman A. Effects of psyllium vs. placebo on constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in patients with type 2 diabetes and chronic constipation // *Complement Ther Med.* 2018; 40: 1-7. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.07.004.
28. Ford A. C., Moayyedi P., Lacy B. E. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation // *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 Suppl 1: 226.

Сведения об авторах:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; lyalykova@rambler.ru

Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; log-ekaterina@yandex.ru

Information about the authors:

Elena A. Lyalyukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Associate Professor, Professor at the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 5 Pyotr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; lyalykova@rambler.ru

Ekaterina N. Loginova, MD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 5 Pyotr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; log-ekaterina@yandex.ru

Лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики и лечения

М. В. Нагибина^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-5327-9824, infektor03@gmail.com

А. И. Мазус², ORCID: 0000-0001-5327-9824, aids@spid.ru

Н. А. Смирнов^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-4991-3241, smirnov@spid.ru

Т. П. Бессараб², ORCID: 0000-0001-2581-1443, bessarab@spid.ru

Н. Н. Мартынова², ORCID: 0000-0002-5326-2472, martynova@spid.ru

Ю. Я. Венгеров¹, ORCID: 0000-0001-8939-1690, infektor03@gmail.com

О. А. Тишкевич³, ORCID: 0000-0002-0789-7709, infektor03@gmail.com

Д. Р. Набиуллина^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-1862-245X, nabiullina@spid.ru

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

² МГЦ СПИД ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, стр. 51

³ ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15

Резюме. В статье представлены клинические случаи лейшманиоза, которые проанализированы в контексте течения ВИЧ-инфекции, при которой лейшманиоз выступает в роли оппортунистического заболевания. Дана общая характеристика лейшманиоза, а также отмечены особенности течения этой инфекции на фоне приобретенного иммунодефицита. Рассмотрены вопросы диагностики и лечения лейшманиоза, смертность при котором остается достаточно высокой. Значительная распространенность ВИЧ-инфекции в мире, ежегодно увеличивающийся туристический поток в эндемичные страны, а также увеличение эндемичных очагов на территории РФ в связи с присоединением Республики Крым требуют от врачей всех специальностей пристального внимания и настороженности в отношении лейшманиоза. Особое внимание заслуживают больные ВИЧ-инфекцией, уже имеет место ряд сообщений о том, что у инфицированных ВИЧ диагностируется висцеральный лейшманиоз, и они подвергаются большему риску инфицирования, чем общая популяция. Проявления висцерального лейшманиоза среди пациентов с иммунодефицитом, как правило, не отличаются от классического течения, однако в зависимости от степени угнетения иммунитета болезнь может принимать атипичные формы, что затрудняет своевременную диагностику и назначение адекватной терапии. При наличии у больного ВИЧ-инфекции, длительной лихорадки неправильного типа, увеличения лимфоузлов, селезенки, печени, потери веса > 10%, прогрессирующей анемии, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и данных о пребывании в регионах, эндемичных по лейшманиозу, целесообразно обследование на висцеральный лейшманиоз — пункция костного мозга с окраской мазков по Романовскому — Гимзе, постановкой ПЦР-пунктата с использованием тест-системы на лейшманиоз, а при получении положительных результатов — назначение препаратов пентавалентной сурьмы, препаратов второго ряда — амфотерицина В, липосомального амфотерицина В или паромомицина.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лейшманиоз, антиретровирусная терапия, клиническая картина, оппортунистическая инфекция.

Для цитирования: Нагибина М. В., Мазус А. И., Смирнов Н. А., Бессараб Т. П., Мартынова Н. Н., Венгеров Ю. Я., Тишкевич О. А., Набиуллина Д. Р. Лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 74-80. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.011

Leishmaniasis in HIV-infected patients: difficulties in diagnostics and treatment

Margarita V. Nagibina^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-5327-9824, infektor03@gmail.com

Aleksei I. Mazus², ORCID: 0000-0001-5327-9824, aids@spid.ru

Nikita A. Smirnov^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-4991-3241, smirnov@spid.ru

Timur P. Bessarab², ORCID: 0000-0001-2581-1443, bessarab@spid.ru

Nataliya N. Martynova², ORCID: 0000-0002-5326-2472, martynova@spid.ru

Yury Ya. Vengerov¹, ORCID: 0000-0001-8939-1690, infektor03@gmail.com

Oleg A. Tishkevich³, ORCID: 0000-0002-0789-7709, infektor03@gmail.com

Dinara R. Nabiullina^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-1862-245X, nabiullina@spid.ru

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

² Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment of Moscow Healthcare Department; 15 b. 51 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia

³ Moscow State Infectious Disease Hospital № 2 of Moscow Healthcare Department; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia

Abstract. In this article, leishmaniasis is considered in the context of HIV infection, in which this disease appears to be an opportunistic. A general characteristic of leishmaniasis is given, and the features of the course of infection in immunodeficiency are also presented. In the example of clinical cases, issues featuring diagnostics and treatment of leishmaniasis are reviewed, the mortality rate of which remains quite high. The accession of Crimea to Russia, the high prevalence of HIV infection in the world, as well as the annually increasing tourist flow to endemic countries, require physicians of all specialties to be aware of this disease. HIV patients deserve special attention, there are already a number of reports that people with HIV are diagnosed with visceral leishmaniasis and are at greater risk of infection than the general population. The manifestations of visceral leishmaniasis among patients with immunodeficiency, as a rule, do not differ from the classical course, however, depending on the degree of suppression of immunity, the disease can take on atypical forms, which complicates timely diagnosis and the appointment of adequate therapy. If the patient has HIV infection, prolonged fever of the wrong type, enlarged lymph nodes, spleen, liver, weight loss > 10%, progressive anemia, neutropenia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia and data on stay in regions endemic for leishmaniasis, it is advisable to be tested for visceral leishmaniasis – puncture of bone marrow with staining of smears according to Romanovsky – Giemsa, staging of PCR punctate using a test system for leishmaniasis, and if positive results are obtained, the appointment of pentavalent antimony drugs, second-line drugs – amphotericin B, liposomal amphotericin B or paromomycin.

Keywords: HIV infection, leishmaniasis, antiretroviral therapy, clinical picture, opportunistic disease.

For citation: Nagibina M. B., Mazus A. I., Smirnov N. A., Bessarab T. P., Martynova N. N., Vengerov Yu. Ya., Tishkevich O. A., Nabiullina D. R. Leishmaniasis in HIV-infected patients: difficulties in diagnostics and treatment // *Lechaschi Vrach.* 2021; 12 (24): 74-80. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.011

Лейшманиозы (МКБ-10: B55) – группа антропозоонозных трансмиссивных инфекционных болезней, вызываемых простейшими рода *Leishmania*. По географическому распространению выделяют лейшманиозы Старого и Нового Света. У человека лейшманиоз Старого Света протекает в двух клинических формах: висцеральный лейшманиоз (ВЛ), который вызывается *L. donovani* и *L. infantum*, и кожный лейшманиоз (КЛ), вызываемый *L. tropica major* и *L. tropica minor* [1, 2]. По данным литературы в мире ежегодно диагностируется от 82 000 до 164 000 новых случаев ВЛ [3].

Лейшманиозы эндемичны для стран, расположенных в субтропических и тропических регионах, за последние 10 лет более 90% случаев ВЛ были зарегистрированы в Бангладеш, Бразилии, Эфиопии, Индии, Южном Судане и Судане [4]. В Европе и Средиземноморском регионе ВЛ вызывается *L. infantum* и относится к зоонозам, основным природным резервуаром которого являются представители семейства псовых (шакалы, лисы, собаки), а переносчиками – различные виды moskitov (*Lutzomyia*, *Phlebotomus*). Клинически выраженные формы встречаются среди новорожденных и детей до 5 лет, а также у лиц с иммунодефицитами различной этиологии. В литературных данных последних лет появились единичные сообщения о заболевании ВЛ среди больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний, главным образом в Южной Европе (Испания, Италия и Франция) [5, 6]. В России случаи ВЛ регистрируются в Дагестане и Крыму, где из-за ежегодного увеличения потока отдыхающих проблема приобретает особую актуальность. За период с 1932 по 2015 гг. в Крыму зарегистрировано 14 случаев ВЛ, из которых 4 – на фоне ВИЧ-инфекции [7, 8].

Клиническая картина ВЛ схожа во всех эндемичных регионах и характеризуется постепенным (редко острым/подострым) началом, длительной лихорадкой неправильного типа, снижением аппетита, потерей веса в сочетании с выраженной гепатоспленомегалией; параклинически определяются анемия, лейкопения, тромбоцитопения и гипергаммаглобулинемия [2].

Особое внимание заслуживают больные ВИЧ-инфекцией, уже имеет место ряд сообщений о том, что у инфицированных ВИЧ диагностируется ВЛ и более того – они подвергаются

большому риску инфицирования, чем общая популяция [9]. Проявления ВЛ среди пациентов с иммунодефицитом, как правило, не отличаются от классического течения, однако в зависимости от степени угнетения иммунитета болезнь может принимать атипичные формы, что затрудняет своевременную диагностику и назначение адекватной терапии [10, 11].

При снижении уровня CD4+ лимфоцитов менее 50 клл⁻¹ в немногочисленных работах о ВЛ описаны симптомы поражения кожи, глаз (передний увеит), желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея и/или синдром мальабсорбции), внутрибрюшная лимфаденопатия, вовлечение в патологический процесс плевры и перикарда, развитие апластической анемии [12-14].

Золотым стандартом лабораторной диагностики при подозрении на ВЛ является аспирационная биопсия костного мозга, лимфатических узлов, печени и селезенки с последующим микроскопическим исследованием тонких мазков, окрашенных по Романовскому – Гимзе, где выявляют амастиготы (безжгутиковые формы) лейшманий; используется культуральный метод исследования тканей, где культуру получают путем посева биоптата на среду NNN-агар (среда

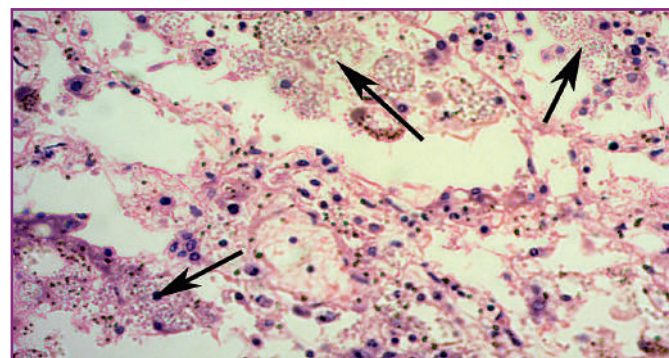


Рис. 1. Лейшманиоз легкого, скопления лейшманий в цитоплазме макрофагов, ×400, окраска гематоксилин-эозином / Lung leishmaniasis, clusters of leishmania in the cytoplasm of macrophages, ×400, staining with hematoxylin-eosin

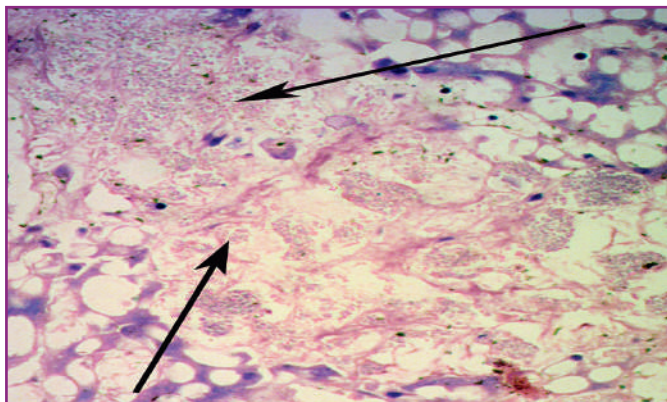


Рис. 2. Лейшманиоз печени, гипертрофия ретикулоцитов с наличием лейшманий в цитоплазме; жировой гепатоз, $\times 400$, окраска гематоксилин-эозином / Leishmaniasis of the liver, hypertrophy of reticuloendothelial cells with the presence of leishmania in the cytoplasm; fatty hepatosis, $\times 400$, hematoxylin-eosin staining

NNN модифицированная (двухкомпонентная)), используется ПЦР, которая позволяет, помимо выявления специфических фрагментов генома возбудителя, контролировать паразитарную нагрузку на фоне проводимого лечения. Наибольшей чувствительностью (96–99%) обладает исследование пунктата селезенки, однако данная методика имеет высокий риск жизнеугрожающего кровотечения, в связи с чем рекомендовано исследование костного мозга (чувствительность 95%). Серологические исследования крови (IgM, IgG) недостаточно специфичны и имеют вспомогательное значение [15–18].

Подострое или постепенное начало болезни, отсутствие патогномичных симптомов, особенно у людей с иммунодефицитом, вероятность атипичного течения болезни, сложность лабораторной диагностики, отсутствие четких эпидемиологических данных и снижения настороженности врачей к данному заболеванию наряду с тяжестью течения обуславливают определенные трудности ранней диагностики ВЛ и высокую летальность — от 25% до 46% как в России, так и во всем мире [19]. Учитывая сохраняющуюся напряженную эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Москве, лейшманиоз привлекает все большее внимание клиницистов в связи с выявлением данной патологии у больных ВИЧ-инфекцией.

По нашим данным в Москве за 2016–2019 гг. среди госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией ВЛ диагностирован у четырех больных (у одного — посмертно). У двух пациентов летальный исход наступил на 10-й и 21-й дни госпитализации, высокой летальности способствовала поздняя диагностика ВЛ — на 14-й и 16-й дни болезни. Среди больных преобладали мужчины (3), возраст — от 26 до 38 лет. ВИЧ-инфекция диагностирована у трех больных в стадии вторичных заболеваний 4В, у одного — в стадии 4Б. Антиретровирусная терапия (АРТ) всем госпитализированным пациентам ранее не проводилась. При обследовании у всех пациентов выявлено снижение уровня CD4+ лимфоцитов от 24 до 257 мкл⁻¹, уровень вирусной нагрузки (ВН) РНК ВИЧ составлял от 22 919 до 1 063 936 копий/мл; причем у больных с тяжелым течением заболевания и летальным исходом снижение уровня CD4+ лимфоцитов было выраженным — 24–54 мкл⁻¹, а уровень ВН составил 22 919–302 676 копий/мл. У двух больных был диагностирован хронический гепатит С (ХГС), у одного пациента — цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), у четырех — микобактериальная инфекция (МБ).

сти рта и пищевода. Диагноз ВЛ был установлен на 8–16 дни нахождения в стационаре на основании обнаружения у всех больных микроскопическим методом лейшманий в тонких мазках пунктатов костного мозга, лимфоузлов (при жизни), легких, селезенки и печени *post mortem* (рис. 1, 2).

Приводим клинические наблюдения ВЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов, наблюдавшихся в стационарах города Москвы и стационарных отделениях МГЦ СПИД ДЗМ.

Клинический пример № 1

Больной Х., 29 лет, находился на лечении в ГКБ им. С. П. Боткина с 02.07.2016 г. по 12.07.2016 г. (10 койко-дней).

Из анамнеза: ухудшение состояния отмечает с 26.06.2016 г., когда появились чувство тяжести в эпигастрии и боль в животе, повышение температуры до 38,6 °С, сильная слабость. Снижение массы тела за месяц — около 8 кг.

Эпидемиологический анамнез — неоднократно за последние 3 года посещал Доминиканскую Республику, Королевство Таиланд, Социалистическую Республику Вьетнам. В 2016 г. контактов с инфекционными больными не было.

При поступлении — состояние средней тяжести, пациент был в ясном сознании, контактен, адекватен. Отмечались гиперемия и шелушение кожи лица, язык обложен белым налетом. Аускультативно в легких определялось жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушивались, ЧДД — 18 в мин. Имела место гипотония — АД 100/60 мм рт. ст., ЧСС — 68 в мин. При пальпации живот мягкий, чувствительный в околопупочной области. Печень плотная, увеличена на 3,0 см, пальпировался плотноватый край селезенки. Стул оформлен, мочеиспускание не нарушено. Менингеальных и очаговых симптомов не было.

Из анамнеза известно, что в 2010 г. употреблял психоактивные вещества (ПАВ) парентерально.

УЗИ-картина гепатомегалии, увеличение селезенки (10 × 16 см), увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, минимальный выпот в малом тазу, ФЭГДС (кандидоз пищевода, антральный гастрит, дуоденит), КТ органов грудной клетки (картина двусторонней пневмонии).

В ОАК определялась панцитопения: Hb 98 г/л, RBC $3,0 \times 10^{12}$ /л, WBC $2,9 \times 10^9$ /л, PLT 104×10^9 /л, EOS 3%, LYM 31%, M 10,8%, СОЭ 28 мм/час.

В биохимическом исследовании крови — повышение уровня АЛТ (128 Ед/л), АСТ (176 Ед/л), ГГТП (332 Ед/л), ЛДГ (469 Ед/л), повышение СРБ до 90 мг/л, фибриногена до 6,9 г/л. Впервые выявлена ВИЧ-инфекция (ИБ+ № 941616 от 06.07.2016 г.) с выраженным иммунодефицитом (уровень CD4+ — 66 кл/мкл (5%)) и высокой вирусной нагрузкой — РНК ВИЧ (841 634 копии/мл).

08.07.2016 г. состояние больного резко ухудшилось — возникло нарушение сознания (сопор), наросли признаки сердечно-сосудистой недостаточности (АД 70/50 мм рт. ст.), в связи с чем пациент был переведен в ОРИТ. Учитывая подозрение на гематологическое заболевание по данным клинико-лабораторного обследования, 10.07.2016 г. была выполнена стерильная пункция, в мазке обнаружены лейшмании, свободно лежащие и фагированные гранулоцитами, на основании чего был поставлен диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования вне антиретровирусной терапии (АРТ). Себорейный дерматит. Орофаринггозофагальный кандидоз. Двусторонняя пневмония. Висцеральный лейшманиоз».

Пациенту проводилась массивная инфузионная, гемотрансфузионная, антибактериальная и фунгицидная терапия, однако состояние продолжало ухудшаться — сохранялась

панцитопения, нарастала полиорганная недостаточность. 12.07.2016 г. констатирована смерть больного. При патоморфологическом исследовании диагноз ВЛ подтвержден гистологически: в мазках костного мозга, печени, легких, селезенки, лимфоузлов, окрашенных по Романовскому–Гимзе, выявлено большое скопление лейшманий в клетках макрофагальной системы и свободно, обнаружен васкулит крупных сосудов с наличием лейшманий в просвете и стенке сосудов. Причина смерти — острая легочно-сердечная недостаточность, отек и набухание головного мозга.

Данное наблюдение показывает, что у больных ВИЧ-инфекцией ВЛ может протекать остро и стать причиной летального исхода, особенно в тех случаях, когда ВИЧ-инфекция выявлена впервые, при отсутствии своевременно начатой этиотропной терапии ВЛ и АРТ.

Клинический пример № 2

Больной Б., 32 года, поступил в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ 05.07.2019 г. с направительным диагнозом СМП: лихорадка неясного генеза. Из анамнеза: ВИЧ-инфекция выявлена в 2006 г., состоит на учете в КГАУЗ Красноярский краевой центр СПИД, однако не наблюдался, АРТ не принимал. Заболел в конце июня 2019 г., когда появились общая слабость, периодическое повышение температуры тела до 37,8 °С. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал НПВП с кратковременным эффектом. С 01.07.2019 г. отмечались общая слабость, головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, потеря веса (до 5 кг). Вызванной бригадой СМП госпитализирован в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ на 15-й день болезни.

При поступлении состояние средней тяжести, пациент был в ясном сознании, контактен, адекватен. Язык обложен белым налетом, пальпировались увеличенные шейные, аксиллярные лимфоузлы, подвижные, безболезненные. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипы не выслушивались, ЧДД 17 в мин. Отмечалась тахикардия — ЧСС 98 уд./мин, АД 130/80 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, чувствительный по всей поверхности. Печень — край плотный, +2,0-3,0 см ниже реберной дуги. Стул кашицеобразный, обильный, без патологических примесей, до 2-3 раз/день, мочеиспускание не нарушено. Менингеальных и очаговых симптомов не было.

В общем анализе крови при поступлении — анемия легкой степени тяжести (Hb 114 г/л, RBC $4,1 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитоз (WBC $12,7 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (PLT 136×10^9 /л). Общий анализ мочи и данные биохимического исследования крови без патологических отклонений. Выявлены выраженная иммуносупрессия (CD4+ лимфоциты 37 кл/мкл (4%), CD4/8 — 0,05) и высокая ВН РНК ВИЧ (10 000 000 копий/мл) в крови. При обследовании пациента диагностированы: правосторонняя внебольничная пневмония и лимфаденопатия средостения на КТ ОГК, увеличение и диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, селезенки, почек, небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости на УЗИ органов брюшной полости. Учитывая клинико-лабораторные данные, был установлен диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования вне АРТ: правосторонняя пневмония, генерализованная лимфаденопатия, орофарингеальный кандидоз, панцитопения, дефицит массы тела > 10%. Сопутствующий диагноз — хронический гепатит С». Проводился дифференциальный диагноз между генерализованным туберкулезом и лимфопролиферативным заболеванием (ЛПЗ). Пациент неоднократно был консультирован фтизиатром и гематологом, для уточнения генеза отклонений в общем анализе крови была предложена трепанобиопсия,

от которой пациент категорически отказался. За время пребывания в стационаре получал антибактериальную терапию: цефтриаксон 2 г/сут, флуконазол 50 мг/сут, назначена АРТ (абакавир, ламивудин, лопинавир/ритонавир) с положительным эффектом. 27.07.2019 г. в связи с улучшением самочувствия пациент выписался по настоятельной просьбе под расписку (в стационаре проведено 23 койко-дня).

После выписки из стационара рекомендованное лечение и АРТ не продолжил, амбулаторно не наблюдался. Стал отмечать периодически повышение температуры до 38-39 °С, появилась слабость в нижних конечностях, онемение стоп. 22.08.2019 г. имел место эпизод кратковременной потери сознания, в связи с чем повторно госпитализирован в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ. При поступлении состояние средней тяжести, обращали на себя внимание общее истощение, бледность кожного покрова, творожистый налет на слизистой оболочке полости рта, увеличенные до 2-3 см в диаметре лимфоузлы шейной, аксиллярной и паховой групп, спаянные конгломератами, увеличение печени (до 4 см ниже реберной дуги) и селезенки. В связи с наличием упорной лихорадки и присоединением общемозговой симптоматики проведена люмбальная пункция. В клиническом анализе спинномозговой жидкости — без патологических изменений (цитоз 1 лимфоцит в мкл, белок 0,56 г/л, глюкоза 2,76 ммоль/л, хлориды 122,4 ммоль/л), при ПЦР-исследовании в спинномозговой жидкости генетического материала инфекционных агентов не выявлено. На КТ головного мозга от 28.08.2019 г. — без патологических изменений. В анализе крови — панцитопения (WBC $1,2 \times 10^9$ /л, RBC $2,71 \times 10^{12}$ /л, PLT 63×10^9 /л), анемия средней степени тяжести (Hb 73 г/л), признаки выраженной иммуносупрессии (CD4+ лимфоциты 60 мкл⁻¹) и высокой виремии ВИЧ (РНК ВИЧ — 2 723 975 копий/мл). УЗИ органов брюшной полости — увеличение и диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия (166 × 71 мм) и диффузно-мелкоочаговые изменения паренхимы селезенки (множественные гипоехогенные, аваскулярные, с неровным нечетким контуром), увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени; умеренные диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. На рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не выявлено, на КТ ОГК — множественные мелкие центробулярные очаги неясного генеза в обоих легких. Продолжена дифференциальная диагностика между генерализованным туберкулезом и ЛПЗ. При повторных микроскопических исследованиях и ПЦР мокроты, мочи и кала — МБТ не выявлены. Проводилась



Рис. 3. Спленомегалия у больного Б. с ВИЧ-инфекцией и ВЛ / Splenomegaly in patient B. with HIV infection and visceral leishmaniasis

антибактериальная, фунгицидная, симптоматическая терапия, возобновлена АРТ (абакавир, ламивудин, лопинавир/ритонавир), с учетом выраженной лейкопении был назначен филграстим. Консультирован психиатром (органическое расстройство личности в связи со смешанными заболеваниями), неврологом (энцефалопатия сложного генеза). Консультирован фтизиатром и гематологом в динамике, повторно рекомендована стерильная пункция с целью определения дальнейшей тактики ведения, однако больной категорически отказался от продолжения лечения и был выписан 31.08.2019 г. (в стационаре проведено 10 койко-дней) под расписку с клиническим диагнозом: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования вне АРТ: лихорадка неясной этиологии более 1 мес; генерализованная лимфаденопатия неуточненная; очаговое поражение селезенки неуточненное; орофарингеальный кандидоз, рецидивирующий; ангулярный хейлит; дефицит массы тела > 10%». При выписке даны рекомендации встать на учет и продолжить обследование у фтизиатра в противотуберкулезном диспансере по месту жительства.

После выписки пациент Б. рекомендации не выполнял, амбулаторно не наблюдался, прием АРТ вновь прервал. Самочувствие прогрессивно ухудшалось — ежедневно повышалась температура тела до 40 °С, беспокоили слабость и нарастающая одышка. Самостоятельно принимал сульфаметоксазол + триметоприм, парацетамол, диклофенак — без эффекта. 02.10.2019 г. вызванной бригадой СМП госпитализирован в ГКБ ИКБ № 2 ДЗМ (третья госпитализация). При поступлении состояние средней тяжести; пациент истощен, снижена критика к своему состоянию. Менингеальных знаков и грубой очаговой симптоматики нет. Сохранялись признаки генерализованной лимфаденопатии, аускультативно — жесткое дыхание с диффузным ослаблением в нижних отделах (ЧДД 20-22 в мин, Sat O₂ — 96%), тахикардия (ЧСС 96 уд./мин), гипотония (АД 100/60 мм рт. ст.). Увеличение живота в объеме за счет гепатоспленомегалии (печень +4 см ниже реберной дуги, селезенка +6 см из-под края реберной дуги), пальпация их чувствительна (рис. 3), перитонеальных знаков нет; физиологические отправления не нарушены.

С учетом анамнестических данных, результатов обследования при предыдущих госпитализациях пациенту продолжено обследование на туберкулез, ЛПЗ, диссеминированную МАС-инфекцию и бактериальный эндокардит. Проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, азитромицином и сульфаметоксазолом + триметопримом. Параклинически: сохранялась панцитопения (WBC $1,4 \times 10^9/\text{л}$, RBC $2,89 \times 10^{12}/\text{л}$, PLT $71 \times 10^9/\text{л}$), анемия средней степени тяжести (Hb 79 г/л), прокальцитонинотест менее 0,5 нг/мл. Консультирован гематологом — для коррекции нейтропении добавлен филграстим по 480 мкг п/к. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение ЛДГ до 385 Ед/л, относительные гиперпротеинемия 86 г/л и гипоальбуминемия 28 г/л, сохранялись признаки глубокого иммунодефицита (уровень CD4⁺ лимфоцитов 89 кл/мкл) и еще более высокой вирусемии ВИЧ (РНК ВИЧ — 3 386 952 копии/мл). Отмечалась отрицательная динамика и при УЗИ органов брюшной полости — нарастающая спленомегалия (176 × 79 мм) с распространением диффузных мелкоочаговых изменений (до 6 × 4 мм). На ЭФГДС выявлен кандидоз пищевода 2-й степени; поверхностный антральный гастрит. В повторных посевах крови и мочи на стерильность патогенной микрофлоры не выявлено, при ПЦР — генетического материала инфекционных агентов в крови не выявлено, при проведении эхокардиографии дополнительных наложений на клапанах не обнаружено, что позволило исключить у пациента инфекцион-

Таблица				
Результаты исследования пунктата костного мозга у больного Б. с ВИЧ-инфекцией и ВЛ / The results of the bone marrow punctate study in patient B. with HIV infection and visceral leishmaniasis				
Исследование костного мозга				
Количество миелокариоцитов	0	10 ⁹ /л	41,6-195,0	В пределах нормы
Количество мегакариоцитов	0	10 ⁹ /л	50,0-150,0	В пределах нормы
Бласты, %	0,5	%		
Нейтрофильные миелоциты, %	17,5	%	1,0-12,2	
Нейтрофильные метамиелоциты, %	6,0	%	8,0-15,0	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	21,5	%		
Сегментоядерные нейтрофилы, %	13,5	%		
Эозинофильные миелоциты, %	1,0	%	0,5-0,9	
Эозинофилы, %	1,5	%		
Лимфоциты, %	7	%		
Плазматические клетки, %	3	%	0-2	
Моноциты, %	3	%		
Базофильные нормобласты, %	5	%		
Подхроматофильные нормобласты, %	15	%		
Оксифильные нормобласты, %	7	%	1-6	
Все эритрокариоциты, %	25,5	%		
Лейкоэритро-кариоцитарное соотношение, %	2,9	%		
Индекс созревания нейтрофилов, %	0,7	%		
Парциальная эритро-нормобластограмма	0			1:3,2:1,5
Гранулоцитопоз — пролиферация	Увеличена			
Гранулоцитопоз — созревание	В пределах нормы			
Лимфопоз	Без особенностей			
Эритропоз	Нормобластический			
Эритропоз — пролиферация	В пределах нормы			
Эритропоз — созревание	В пределах нормы			
Тромбоцитопоз — пролиферация	В пределах нормы			
Тромбоцитопоз — созревание	В пределах нормы			
Тромбоцитопоз — отшнуровка тромбоцитов	Сохранена			
Тромбоцитопоз — особенности морфологии	Незначительные признаки дисмегакариоцитопоза			
Комментарий. По данным миелограммы усилена пролиферация гранулоцитарного ростка без нарушения созревания. Обнаружены Leishmania spp.				

ный эндокардит и сепсис. При повторной микроскопии мокроты, кала и мочи МБТ не обнаружены; при проведении ФБС патологических изменений не выявлено (в посевах БАЛ роста нет, методом ПЦР ДНК МБТ, пневмоцисты не обнаружены); на КТ органов грудной клетки признаки двусторонней нижней доли пневмонии. Консультирован повторно фтизиатром — туберкулез исключен. С учетом проведенного лабораторно-инструментального обследования был поставлен клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования вне АРТ: двусторонняя пневмония неуточненная, средней тяжести, ДН 0-1; орофарингеальный кандидоз; кандидозный эзофагит; генерализованная лимфаденопатия неуточненная; очаговое поражение селезенки неясного генеза; дефицит массы тела > 10%. Осложнения: панцитопения; анемия средней степени тяжести».

Проводилась антибактериальная терапия (амикацин 1 г 1 раз в сут в/м, ампициллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сут в/в, затем вираж на меропенем по 1 г 3 раза в сут в/в и ванкомицин по 1 г 2 раза в сут в/в), фунгицидная (флуконазол 400 мг 1 раз в сут в/в); возобновлена АРТ (абакавир 600 мг/сут + ламивудин 300 мг/сут + лопинавир/ритонавир 400/100 мг). Однако, несмотря на проводимую терапию, самочувствие не улучшалось: отмечалась ежедневная гектическая лихорадка с максимальными подъемами температуры тела до 39,5 °С, сохраняющаяся и на вираже антибактериальной терапии, нарастание панцитопении (WBC $1,3 \times 10^9$ /л, NEUT 0,85, RBC $2,56 \times 10^{12}$ /л, PLT 98×10^9 /л) с нейтропенией, резистентной к проводимой стимуляции филграстимом. Отмечалось прогрессирование анемии с развитием клинической декомпенсации гемической гипоксии (на уровне Hb 67 г/л), в связи с чем проводилась трансфузия эритроцитарной массы. Дальнейшее увеличение селезенки (по данным повторного УЗИ — до 188×74 мм) проявлялось вздутием живота и выраженными болями в левом подреберье.

Учитывая сохраняющийся лихорадочно-интоксикационный синдром на фоне массивной антибактериальной терапии, преобладание в клинической картине рефрактерной панцитопении, анемии, прогрессирующей спленомегалии и лимфаденопатии, дальнейшая диагностическая тактика была сконцентрирована в рамках исключения ЛПЗ. После повторной консультации гематолога и повторной беседы с пациентом получено согласие на выполнение стеральной пункции. По данным миелограммы от 31.10.2019 г. выявлено усиление пролиферации гранулоцитарного ростка без нарушения созревания (табл.); обнаружены *Leishmania* spp. В паразитологическом исследовании мазков костного мозга от 05.11.2019 г. — наличие *L. infantum*.

Были уточнены эпидемиологические данные: с 1988 по 1995 гг. пациент проживал в Казахстане, затем до 2006 г. — в Красноярском крае, Енисейский район, п. Байкал. В последующие годы пребывал в Москве без постоянного места жительства (хостелы, общежития). С 01.09.2018 г. по 25.12.2018 г. находился в Республике Крым, п. Феодосия, жил в частном доме (укусы насекомых не отрицает, купался в море). Употребление ПАВ в анамнезе категорически отрицает. В тропические страны никогда не выезжал. Контакт с инфекционными больными не было.

На основании клинико-лабораторных данных поставлен заключительный клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования вне АРТ: висцеральный лейшманиоз; внебольничная двусторонняя пневмония, средней тяжести, ДН 0-1; орофарингеальный кандидоз; кандидозный эзофагит; дефицит массы тела > 10%». К лечению добавлен амфотерицин В по 50 мг в/в капельно

медленно 1 раз в день, продолжена симптоматическая, патогенетическая терапия, АРТ по прежней схеме. На фоне проводимого лечения на 7-й день состояние улучшилось, полный регресс лихорадки, уменьшение болевого синдрома. К 30-му дню лечения улучшились лабораторные и инструментальные показатели: в ОАК от 28.11.2019 г. WBC $3,4 \times 10^9$ /л, RBC $3,16 \times 10^{12}$ /л, Hb 92 г/л, PLT 250×10^9 /л; повысился уровень CD4+ лимфоцитов до 207 кл/мкл, снизилась ВН РНК ВИЧ до 1 209 копий/мл. На контрольном УЗИ ОБП отмечено уменьшение размеров селезенки до 153×55 мм и полное разрешение мелкоочаговых изменений. В контрольных биохимических анализах крови выявлялось повышение уровней азотистых шлаков (мочевина 15,4 ммоль/л; креатинин 220 ммоль/л), что было расценено как побочные эффекты длительной терапии амфотерицином В, дозы препаратов были скорректированы.

Больной Б. после окончания курса терапии 29.11.2019 г. в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное наблюдение и лечение у врача-инфекциониста центра СПИД по месту жительства (продолжительность последней госпитализации составила 58 койко-дней).

В данном клиническом случае своевременная диагностика и адекватное лечение висцерального лейшманиоза предотвратили прогрессирование заболевания, уменьшили риск развития осложнений и предоставили больному шанс на полное выздоровление.

Заключение

В условиях напряженной эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в РФ и увеличения миграционных и туристических потоков существует высокая вероятность появления больных ВЛ в неэндемичных регионах, что требует особого внимания врачей в отношении данной патологии, комплексного подхода с обязательным участием консультантов — гематолога, фтизиатра, хирурга, а также тщательного сбора эпидемиологического анамнеза.

Изложенные клинические примеры свидетельствуют о появлении у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при выраженной иммуносупрессии новой оппортунистической инфекции — ВЛ (СПИД-индикаторная инфекция), диагностика которого представляет значительные трудности, в особенности при атипичных формах заболевания.

При наличии у больного ВИЧ-инфекции, длительной лихорадки неправильного типа, увеличения лимфоузлов, селезенки, печени, потери веса > 10%, прогрессирующей анемии, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и данных о пребывании в регионах, эндемичных по лейшманиозу, целесообразно обследование на ВЛ — пункция костного мозга с окраской мазков по Романовскому—Гимзе, постановкой ПЦР-пунктата с использованием тест-системы на лейшманиоз, а при получении положительных результатов — назначение препаратов V-валентной сурьмы, препаратов второго ряда — амфотерицина В, липосомального амфотерицина В или паромомицина. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared

Литература/References

- Сергиев В. П., Юшук Н. Д., Венгеров Ю. Я., Завойкин В. Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2015. 640 с. [Sergiyev V. P., Yushchuk N. D., Vengerov Yu. Ya., Zavoykin V. D. Tropicheskiye bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei. [Tropical diseases. A guide for doctors.] M.: BINOM, 2015. p. 640.]

2. Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J., et al. Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition 2019 – Elsevier, Philadelphia – 4895.
3. World Health Organization. Global leishmaniasis update, 2006-2015: a turning point in leishmaniasis surveillance // *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92: 557-565.
4. Alvar J., Velez I. D., Bern C., et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence // *PLoS ONE.* 2012; 7: e35671.
5. Alvar J., Canavate C., Gutierrez-Solar B., et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years // *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 298-319.
6. Alvar J., Aparicio P., Aseffa A., et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years // *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 334-359.
7. Понировский Е. Н., Стрелкова М. В., Завойкин В. Д. и др. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в Российской Федерации: первые достоверные случаи местной передачи // *Мед. паразитол.* 2015; 3: 3-7.
[Ponirovskiy Ye. N., Strelkova M. V., Zavoykin V. D. i dr. Epidemiologicheskaya situatsiya po leishmaniozom v Rossiyskoy Federatsii: pervyye dostovernyye sluchai mestnoy peredachi [Epidemiological situation of leishmaniasis in the Russian Federation: the first reliable cases of local transmission] *Med. parazitolog.* 2015; 3: 3-7.]
8. Баранец М. С., Ермак Т. Н., Понировский Е. Н. и др. Клинико-эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в Республике Крым // *Терапевтический архив.* 2017; 11: 100-104.
[Baranets M. S., Yermak T. N., Ponirovskiy Ye. N. i dr. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti vistseral'nogo leishmanioza v Respublike Krym [Clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis in the Republic of Crimea] *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 11: 100-104.]
9. Обгольц Ю. Н., Самойлова Н. Г., Федь С. С., Кармановская С. А., Ковынев И. Б., Поспелова Т. И. Инфекционная патология в практике врача-гематолога: висцеральный лейшманиоз у ВИЧ-инфицированного пациента // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (1): 72-76.
[Obgol'ts YU. N., Samoylova N. G., Fed' S. S., Karmanovskaya S. A., Kovynev I. B., Pospelova T. I. Infektsionnaya patologiya v praktike vracha-gematologa: vistseral'nyy leishmanioz u VICH-infitsirovannogo patsiyenta [Infectious pathology in the practice of a hematologist: visceral leishmaniasis in an HIV-infected patient] *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 39 (1): 72-76.]
10. Leide de Sousa-Gomes M., Romero G. A. S., Werneck G. L. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: are we aware enough? // *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: e0005772.
11. Singh S. Changing trends in the epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of Leishmania-HIV co-infection in India // *Int J Infect Dis.* 2014; 29: 103-112.
12. Davies O., Allen F., Gruener A. M., et al. Uveitis secondary to leishmaniasis immune reconstitution syndrome in a HIV-positive patient // *Int J STD AIDS.* 2016; 27: 598-600.
13. Diro E., van Griensven J., Mohammed R., et al. Atypical manifestations of visceral leishmaniasis in patients with HIV in north Ethiopia: a gap in guidelines for the management of opportunistic infections in resource poor settings // *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 122-129.
14. Van Os L., Cnops L., Van Esbroeck M., et al. Slowly progressive keratouveitis in a patient with known systemic leishmaniasis and HIV // *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23: 248-251.
15. Kager P. A., Rees P. H., Manguyu F. M., et al. Splenic aspiration; experience in Kenya // *Trop Geogr Med.* 1983; 35: 125-131.
16. Chulay J. D., Bryceson A. D. Quantitation of amastigotes of Leishmania Donovanii in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis // *Am J Trop Med Hyg.* 1983; 32: 475-479.
17. Aronson N., Herwaldt B. L., Libman M., et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) // *Clin Infect Dis.* 2016; 63: e202-e264.
18. Da Silva M. R., Stewart J. M., Costa C. H. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis // *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 811-814.
19. Coutinho J. V., Santos F. S., Ribeiro R. D., et al. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study // *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017; 50: 670-674.

Сведения об авторах:

Нагибина Маргарита Васильевна, д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; infektor03@gmail.com

Мазус Алексей Израилевич, д. м. н., руководитель МГЦ СПИД ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, стр. 51; aids@spid.ru

Смирнов Никита Алексеевич, аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; smirnov@spid.ru

Бессараб Тимур Петрович, к. м. н., заведующий отделением профилактики ВИЧ-инфекции МГЦ СПИД ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, стр. 51; bessarab@spid.ru

Мартынова Наталья Николаевна, к. м. н., заведующая 10-м отделением ВИЧ-инфекции МГЦ СПИД ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, стр. 51; martynova@spid.ru

Венгеров Юрий Яковлевич, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; infektor03@gmail.com

Тишкевич Олег Александрович, к. м. н., врач-патологоанатом ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15; infektor03@gmail.com

Набиуллина Динара Ринатовна, аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; nabiullina@spid.ru

Information about the authors:

Margarita V. Nagibina, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; infektor03@gmail.com

Aleksei I. Mazus, Dr. of Sci. (Med.), Head of Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment of Moscow Healthcare Department; 15 b. 51 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; aids@spid.ru

Nikita A. Smirnov, PhD student of the Department of Infectious Diseases and A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; smirnov@spid.ru

Timur P. Bessarab, MD, Head of the HIV Prevention Department at Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment of Moscow Healthcare Department; 15 b. 51 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; bessarab@spid.ru

Nataliya N. Martynova, MD, Head of the 10th Department of HIV Infection at Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment of Moscow Healthcare Department 15 b. 51 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; martynova@spid.ru

Yury Ya. Vengerov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology at Federal State Budgetary A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; infektor03@gmail.com

Oleg A. Tishkevich, MD, pathologist at Moscow State Infectious Disease Hospital № 2 of Moscow Healthcare Department; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; infektor03@gmail.com

Dinara R. Nabiullina, PhD student of the Department of Infectious Diseases A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; nabiullina@spid.ru

DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.012
Клинический случай / Clinical case

Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски (клиническое наблюдение)

И. А. Куклин¹, ORCID: 0000-0002-2340-1945, kuklin71@mail.ru

Н. П. Малишевская¹, ORCID: 0000-0003-1915-335X, orgotdel_2008@mail.ru

М. М. Кохан¹, ORCID: 0000-0002-7407-7575, mkokhan@yandex.ru

Г. Д. Сафонова¹, ORCID: 0000-0003-2762-9282, galdm@mail.ru

О. Г. Римар¹, ORCID: 0000-0001-8597-9630, k27082003@yandex.ru

Д. Р. Салахов², ORCID: 0000-0003-2674-3964, drsalahov@mis66.ru

И. Д. Кузнецов³, ORCID: 0000-0003-1138-4890, t516xc@yandex.ru

М. К. Куклина⁴, ORCID: 0000-0002-1238-000X, mmalysheva3@mail.ru

¹ ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

² ГБУЗ СО Свердловская ОКБ № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

³ ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Куйбышева, 39

⁴ ФГАОУ ВО УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина; 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

Резюме. В статье представлен краткий обзор литературы о клинических проявлениях, современных методах диагностики и лечения чрезвычайно редкого заболевания — множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски. Заболевание характеризуется возникновением сотен или тысяч генерализованных зудящих узелков на коже лица, туловища, конечностей, половых органов, слизистой полости рта и гортани в течение короткого времени. Заболевание развивается в возрасте старше 40 лет, имеет рецидивирующее течение, возможна спонтанная инволюция отдельных элементов с формированием участков депигментации или атрофических рубцов. Авторы приводят случай собственного клинического наблюдения множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски у пациента 50 лет, который обратился на консультацию к дерматовенерологу в клинику Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии. Длительность болезни на момент обращения составляла 2,5 года, ее возникновению предшествовало неоднократное посещение больным стран с избыточной инсоляцией, что может рассматриваться в качестве этиологического фактора развития заболевания. Диагноз впервые был заподозрен на консилиуме дерматовенерологов на основании клинической картины заболевания и в дальнейшем верифицирован данными патоморфологического исследования биоптата пораженной кожи. Показана эффективность применения ароматических ретиноидов в лечении множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски и приведены побочные эффекты, которые развились у больного при самостоятельном увеличении дозы ацитретина до 70 мг/сутки. В статье констатируется чрезвычайно редкая встречаемость данного заболевания, о чем свидетельствует приведенный клинический случай, диагностируемый впервые более чем за 90-летнюю историю существования института. Подчеркивается важность консолидации клинического опыта нескольких ведущих дерматовенерологов для диагностики множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски.

Ключевые слова: множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски, клиническая картина, диагностика, лечение.

Для цитирования: Куклин И. А., Малишевская Н. П., Кохан М. М., Сафонова Г. Д., Римар О. Г., Салахов Д. Р., Кузнецов И. Д., Куклина М. К. Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски (клиническое наблюдение) // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 81-84. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.012

Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski (case report)

Igor A. Kuklin¹, ORCID: 0000-0002-2340-1945, kuklin71@mail.ru

Nina P. Malishevskaya¹, ORCID: 0000-0003-1915-335X, orgotdel_2008@mail.ru

Muza M. Kokhan¹, ORCID: 0000-0002-7407-7575, mkokhan@yandex.

Galina D. Safonova¹, ORCID: 0000-0003-2762-9282, galdm@mail.ru

Olga G. Rimar¹, ORCID: 0000-0001-8597-9630, k27082003@yandex.ru

Denis R. Salakhov², ORCID: 0000-0003-2674-3964, drsalahov@mis66.ru

Igor D. Kuznetsov³, ORCID: 0000-0003-1138-4890, t516xc@yandex.r

Maria K. Kuklina⁴, ORCID: 0000-0002-1238-000X, mmalysheva3@mail.ru

¹ Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia

³ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; 39 Kuibyshev str., Perm, 614000, Russia

⁴ Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin; 19 Mira str., Yekaterinburg, 620002, Russia

Abstract. The article presents a brief review of the literature about clinical manifestations, modern methods of diagnostics and treatment of an extremely rare disease — generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. The disease is characterized by the appearance of hundreds or thousands of generalized itchy nodules on the skin of the face, trunk, limbs, genitals, oral mucosa and larynx within a short time. The disease develops at the age of over 40, has a recurrent course, spontaneous involution of individual elements with the formation of areas of depigmentation or atrophic scars is possible. The authors describe a case of their own clinical care of generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski in a 50-year-old patient who consulted a dermatovenerologist at the clinic of the Ural Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology. The duration of the disease at the time of visit to a doctor was 2,5 years, its occurrence was preceded by repeated visits to countries with excessive insolation, which can be considered as an etiological factor in the development of the disease. The diagnosis was first suspected at a board dermatovenerologists based on the clinical picture of the disease and subsequently verified by the data of a pathomorphological examination of the biopsy of the affected skin. The effectiveness of the use of aromatic retinoids in the treatment of generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski is shown and the side effects that developed in the patient with an independent increase in the dose of acitretin to 70 mg/day are given. The article states the extremely rare occurrence of this disease, as evidenced by the above clinical case, diagnosed for the first time in more than 90 years of the institute's existence. The importance of consolidating the clinical experience of several leading dermatovenerologists for the diagnostics of generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski is emphasized.

Keywords: eruptive keratoacanthomas of Grzybowski, disease pattern, diagnostics, treatment.

For citation: Kuklin I. A., Malishevskaya N. P., Kokhan M. M., Safonova G. D., Rimar O. G., Salakhov D. R., Kuznetsov I. D., Kuklina M. K. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski (case report) // *Lechaschi Vrach.* 2021; 12 (24): 81-84. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.012

Клинический этап диагностики дерматозов базируется на оценке дерматовенерологом изменений кожного покрова у больного и выявлении первичного морфологического элемента. При наличии экзофитных морфологических элементов запускается алгоритм дифференциальной диагностики с пороками развития кожи, ее поражениями при заболеваниях внутренних органов и системных заболеваниях, с неопластическими синдромами, доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи, в том числе с их редкими атипичными формами [1-5].

Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски представляет собой чрезвычайно редко встречающуюся атипичную форму кератоакантомы — доброкачественной эпителиальной опухоли кожи. Клиническая картина характеризуется наличием сотен или тысяч генерализованных мелких зудящих узелков на коже лица, век (с формированием эктропиона), туловища, конечностей, половых органов, слизистой полости рта и гортани. Заболевание развивается после 40 лет, имеет рецидивирующее течение, возможна спонтанная инволюция отдельных элементов с формированием участков депигментации или атрофических рубцов. В качестве этиопатогенетических факторов заболевания предполагается влияние ультрафиолетового излучения, химических канцерогенов, вируса папилломы человека, иммуносупрессивной терапии [6-10].

Диагноз устанавливается на основании клинической картины и данных патоморфологического исследования биоптата кожи. Дифференциальный диагноз проводится с плоскоклеточным раком кожи, язвенной формой базалиомы, контагиозным моллюском, болезнью Кирле, множественной кератоакантомой типа Фергюсона — Смита, метастазами в кожу рака внутренних органов, синдромом Мюир — Торре и др. [6, 8].

Лечение множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски не исключает рецидивов заболевания, проводится ароматическими ретиноидами или цитостатиками, в отдельных случаях применяют внутриочаговые инъекции интерферона-α, аппликации цитостатических препаратов, электрокоагуляцию, крио- и лазеродеструкцию, фотодина-

мическую терапию, а также хирургическое иссечение опухолей [11-14].

Приводим клиническое наблюдение множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски, впервые диагностированной сотрудниками института.

Больной А., 50 лет, врач, обратился в ГБУ СО УрНИИДВиИ для уточнения диагноза с жалобами на многочисленные зудящие узелковые образования на коже лица, туловища и конечностей, выраженную сухость и стянутость кожи, вплоть до «выворота» нижних век. Нарушение сна из-за зуда и стягивания кожи. Болеет в течение 2,5 лет, когда стал замечать периодическое появление единичных вышеописанных новообразований на коже лица, груди и правого предплечья, самопроизвольно исчезающих через 2-3 месяца с формированием плоских атрофических рубчиков. В течение предыдущих нескольких месяцев отметил значительное ухудшение течения заболевания: генерализацию высыпаний, усиление



Рис. 1. Больной А., 50 лет, множественные кератоакантомы кожи туловища и верхних конечностей / Patient A., 50 years old, multiple keratoacanthomas of the skin of the trunk and upper extremities

интенсивности зуда и стягивания кожи. Ретроспективно было выяснено, что пациент за 6-7 месяцев до дебюта заболевания посещал страны с избыточной инсоляцией — Коста-Рику, Кубу, Никарагуа и Таиланд.

Общее состояние больного удовлетворительное. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено.

Status specialis: кожный процесс имеет генерализованный характер. На коже лица, туловища и конечностей наблюдаются сотни эритематозных узелков диаметром от 1 мм до 8 мм, с гладкой поверхностью либо покрытых в центральной части серыми роговыми корочками, которые легко удаляются шпателем без кровоточивости (рис. 1, 2). На месте узелков, подвергшихся спонтанной инволюции, сформированы участки депигментации кожи. На коже боковой поверхности шеи имеется узел куполообразной формы, диаметром 1,7 см, в центральной части которого заметно кратерообразное углубление (псевдоязва), окруженное плотным валиком шириной до 3 мм, розового оттенка (рис. 3). Отмечен эктропион верхнего и нижнего века обоих глаз, отсутствие ресниц на нижнем веке. Слизистая ротовой полости — без специфических изменений.

В клиническом анализе крови и общем анализе мочи отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови повышение общего билирубина до 27,1 мкмоль/л. Исследование крови на вирусные гепатиты, ВИЧ и комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* отрицательные.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи (рис. 4): «Наличие гиперпаракератоза с образованием «роговых жемчужин» в погружных выростах эпидермиса, не имеющих четкой границы с подлежащей дермой, фокусы дискератоза. Длина эпидермальных отростков достигает уровня пилосебацейных придатков. В строме кератоакантомы и подлежащей дерме определяется достаточно плотный мононуклеарный инфильтрат. Морфологическая картина соответствует формирующейся кератоакантоме».



Рис. 2. Тот же больной, множественные кератоакантомы кожи правой кисти на разных стадиях развития / The same patient, multiple keratoacanthomas of the skin of the right hand at different stages of development



Рис. 3. Тот же больной, кратерообразная кератоакантома с центральной псевдоязвой на коже боковой поверхности шеи / The same patient, crater-shaped keratoacanthoma with a central pseudo-ulcer on the skin of the lateral surface of the neck

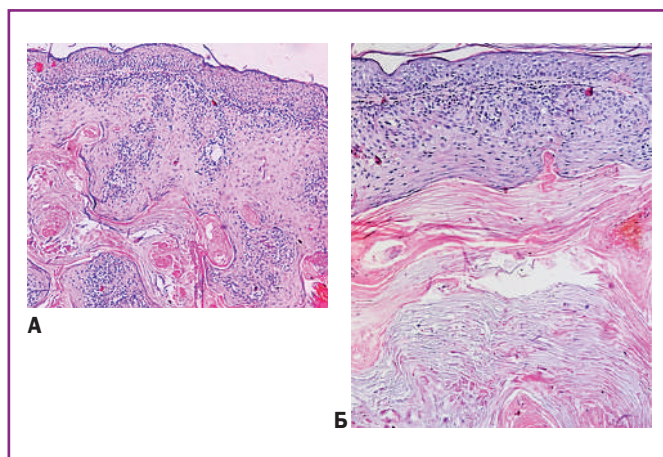


Рис. 4. Больной А., патоморфологическое исследование биоптата кожи: А — эпидермис с погружными папилломатозными и акантотическими разрастаниями (окраска гематоксилином и эозином, ув. 50); Б — признаки атипического ороговения по типу «роговых жемчужин» и массивные гиперкератотические концентрические фокусы (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100) / Patient A., pathomorphological examination of skin biopsy: А — epidermis with submerged papillomatous and acanthotic growths (stained with hematoxylin and eosin, magnification 50); Б — signs of atypical keratinization of the type of «horny pearls» and massive hyperkeratotic concentric foci (staining with hematoxylin and eosin, magnification 100)

На основании клинических и патоморфологических данных на консилиуме дерматовенерологов больному установлен диагноз: «Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски». С пациентом были обсуждены различные варианты лечения и рекомендован ацитретин (Неотигазон) в дозе 35 мг/сутки под контролем биохимического анализа крови и с динамическим наблюдением дерматовенеролога. Уже через месяц после начала приема Неотигазона отмечалось уплощение и регресс большинства мелких кератоакантом, исчезновение кожного зуда. Воодушевленный улучшением кожного процесса больной самостоятельно увеличил дозу Неотигазона до 70 мг/сутки, в связи с чем наблюдал выраженные побочные эффекты системных ретиноидов (хейлит, ксероз, шелушение ладоней и подошв, ломкость ногтей, носовые кровотечения, блефароконъюнктивит), в биохимическом анализе крови — повышение общего (73,3 мкмоль/л) и непрямого билирубина (64,1 мкмоль/л), что послужило основанием для отмены препарата. Пациент направлен на консультации к гастроэнтерологу и офтальмологу для проведения углубленного обследования на предмет уточнения возможной сопутствующей патологии. В дальнейшем с больным была утрачена связь и не было возможности проведения динамического наблюдения.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски ввиду редкой встречаемости данной нозологии, подчеркивает важность консолидации клинического опыта ведущих специалистов дерматовенерологов и патоморфологических исследований биоптата кожи. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Кунгуров Н. В. Болезни кожи. Монография (атлас). Екатеринбург: УрНИИДВиИ, 2014. 176 с.
[Kungurov N. V. Skin diseases. Monograph (atlas). Yekaterinburg: UrNIIDViI, 2014. P. 176.]
2. Малишевская Н. П., Кохан М. М., Соколова А. В. и соавт. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): Атлас / Под общ. ред. Н. В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
[Malishevskaya N. P., Kokhan M. M., Sokolova A. V. i soavt. Dermato-oncology (malignant neoplasms of the skin, primary lymphomas of the skin): Atlas / Pod obshch. red. N. V. Kungurova. Yekaterinburg: Izd-vo Ural. un-ta, 2016. P. 168.]
3. Куклин И. А., Кениксфест Ю. В., Волкова Н. В. и соавт. Болезнь Прингла — Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010; 4 (4): 55–52.
[Kuklin I. A., Keniksfeſt Yu. V., Volkova N. V. i soavt. Pringle-Bourneville disease: diagnostics at the intersection of disciplines // Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2010; 4 (4): 55–52.]
4. Куклин И. А., Кохан М. М., Демидов С. М. и соавт. Клинический случай множественных опухолевидных высыпаний в практике врача дерматовенеролога // Уральский медицинский журнал. 2018; 5 (160): 116–118.
[Kuklin I. A., Kokhan M. M., Demidov S. M. i soavt. Clinical case of multiple tumor-like rashes in the practice of a dermatovenerologist // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2018; 5 (160): 116–118.]
5. Куклин И. А., Кохан М. М., Демидов С. М. и соавт. Узелковое поражение кожи лица и верхних конечностей: клиническая и патоморфологическая диагностика (случай из клинической практики) // Уральский медицинский журнал. 2018; 10 (165): 141–144.
[Kuklin I. A., Kokhan M. M., Demidov S. M. i soavt. Nodular lesions of the skin of the face and upper extremities: clinical and pathomorphological diagnostics (a case from clinical practice) // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2018; 10 (165): 141–144.]
6. Молочков В. А., Кунцевич Ж. С., Бобров М. А. и соавт. Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски // Альманах клинической медицины. 2014; 34: 36–41.
[Molochkov V. A., Kuntsevich Zh. S., Bobrov M. A. i soavt. Eruptive keratoacanthoma of Grzybowski type // Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2014; 34: 36–41.]
7. Кунцевич Ж. С., Молочкова Ю. В., Бобров М. А. и соавт. Ацитретин в лечении эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски // Альманах клинической медицины. 2016; 44 (1): 96–102.
[Kuntsevich Zh. S., Molochkova Yu. V., Bobrov M. A. i soavt. Acitretin in the treatment of eruptive keratoacanthoma of the Grzybowski type // Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2016; 44 (1): 96–102.]
8. Lane Anzalone C., Cohen P. R. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski // International Journal of Dermatology. 2014; 53 (2): 131–136. DOI: 10.1111/ijd.12318.
9. Parry F., Saunière D., Huertas D. L. et al. Kératoacanthomes généralisés multiples de Grzybowski: suivi d'un cas cliniquesur 11 ans // Annales de chirurgie plastique esthétique. 2016. DOI: 10.1016/j.anplas.2016.06.006.
10. Havenith R., Vos L., Frohlich A. et al. Grzybowski's Generalized Eruptive Keratoacanthomas in a Patient with Terminal Kidney Disease — An Unmet Medical Need Equally Ameliorated by Topical Imiquimod Cream and Lapacho Tea Wraps: A Case Report // Dermatology and Therapy. 2021; 11: 625–638.
11. Молочков В. А., Молочков А. В., Сухова Т. Е. и соавт. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012; 4: 21–24.
[Molochkov V. A., Molochkov A. V., Sukhova T. Ye. i soavt. Local photodynamic therapy of keratoacanthoma // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2012; 4: 21–24.]
12. Молочков В. А., Молочкова Ю. В. Дерматоонкология. Лечение. М.: Практическая медицина, 2018. 328 с.
[Molochkov V. A., Molochkova Yu. V. Dermatooncology. Treatment. M.: Prakticheskaya meditsina, 2018. P. 328.]
13. Mlacker S., Kaw U., Maytin E. V. Use of photodynamic therapy and acitretin in generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski // JAAD Case Rep. 2017; 3 (5): 457–459. DOI: 10.1016/j.jdcrr.2017.06.013.
14. Mascitti H., Masson A., Brunet-Possenti F. et al. Successful Treatment of Generalized Eruptive Keratoacanthoma of Grzybowski with Acitretin // Dermatology and Therapy. 2019; 9: 383–388.

Сведения об авторах:

Куклин Игорь Александрович, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; kuklin71@mail.ru

Малишевская Нина Петровна, д.м.н., профессор, заведующий научно-образовательным отделом ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; orgotdel_2008@mail.ru

Кохан Муза Михайловна, заслуженный врач России, д.м.н., профессор, заведующий научным клиническим отделом дерматологии ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; mkokhan@yandex.ru

Сафонова Галина Дмитриевна, к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; galdm@mail.ru

Римар Ольга Генриховна, младший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; k27082003@yandex.ru

Салахов Денис Ринатович, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ СО Свердловская ОКБ № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; drsalahov@mis66.ru

Кузнецов Игорь Дмитриевич, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Куйбышева, 39; t516xc@yandex.ru

Куклина Мария Константиновна, старший преподаватель ФГАОУ ВО УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19; mmalysheva3@mail.ru

Information about the authors:

Igor A. Kuklin, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; kuklin71@mail.ru

Nina P. Malishevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the scientific and educational department at the Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; orgotdel_2008@mail.ru

Muza M. Kokhan, Honored Doctor of Russia, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Clinical Department of Dermatology at the Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; mkokhan@yandex.ru

Galina D. Safonova, Dr. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Scientific Experimental and Laboratory Department at the Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; galdm@mail.ru

Olga G. Rimar, Junior Researcher, Scientific Experimental and Laboratory Department at the Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; k27082003@yandex.ru

Denis R. Salakhov, doctor-hematologist of the Department of Hematology at the State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia; drsalahov@mis66.ru

Igor D. Kuznetsov, MD, Associate Professor of the Department of Dermato-venereology at the Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, 39 Kuibyshev str., Perm, 614000, Russia; t516xc@yandex.ru

Maria K. Kuklina, Senior Lecturer, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin; 19 Mira str., Yekaterinburg, 620002, Russia; mmalysheva3@mail.ru

Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина?

Резюме. С 21 по 23 октября 2021 года в Санкт-Петербурге под девизом «Новые вызовы, новые достижения. Кардиология 21 века» прошел Российский национальный конгресс кардиологов. В его рамках 22 октября при поддержке компании «Эгис» состоялся симпозиум «Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина?». Эксперты обсудили вопросы о том, так ли уж бессимптомна бессимптомная гиперурикемия; с развитием каких заболеваний она чаще всего ассоциируется; какой уровень мочевой кислоты следует считать пороговым значением для начала уратснижающей терапии и какие препараты показали наибольшую эффективность в этом отношении, в том числе у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: Российский национальный конгресс кардиологов, гиперурикемия, мочевая кислота, уратснижающая терапия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, клинические рекомендации.

Для цитирования: Бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина? // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 85-89

Asymptomatic hyperuricemia, arterial hypertension, cardiovascular risk: separate puzzles or a single picture?

Abstract. From 21 to 23 October 2021 in St. Petersburg under the motto «New challenges, new achievements. Cardiology of 21 years of the 21st century» was held by the Russian National Congress of Cardiology. Within its framework, on October 22, with the support of the Egis company, a symposium «Asymptomatic hyperuricemia, arterial hypertension, cardiovascular risk: separate puzzles or a single picture?». The experts discussed whether asymptomatic hyperuricemia is so asymptomatic; with the development of what diseases it is most often associated; what level of uric acid should be considered the threshold value for the initiation of urate-lowering therapy and which drugs have shown the greatest efficiency in this regard, including in comorbid patients.

Keywords: Russian National Congress of Cardiology, hyperuricemia, uric acid, urate-lowering therapy, arterial hypertension, cardiovascular risk, clinical guidelines.

For citation: Asymptomatic hyperuricemia, arterial hypertension, cardiovascular risk: separate puzzles or a single picture? // Lechaschi Vrach. 2021; 12 (24): 85-89

С 21 по 23 октября 2021 года в Санкт-Петербургском конгрессно-выставочном центре «ЭКСПОФОРУМ» прошел Российский национальный конгресс кардиологов, организованный Российским кардиологическим обществом. В работе представительного научно-практического форума приняли участие специалисты из всех регионов России и ведущие зарубежные ученые. Девизом этого крупнейшего и наиболее значимого для российских кардиологов и врачей смежных специальностей ежегодного события стали слова: «Новые вызовы, новые достижения. Кардиология 21 века». В обращении к участникам конгресса министр здравоохранения РФ М. А. Мурашко отметил, что последние два года оказались непростыми для здравоохранения всего мира: «Сейчас перед страной, перед всеми нами стоит сложная задача — в ходе продолжающейся борьбы с коронавирусом восстановить темпы снижения смертности, что диктует необходимость обеспечить самую современную помощь пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» [1].

О том, как уменьшить сердечно-сосудистый риск (ССР) для пациентов с бессимптомной и клинически явной гиперурикемией (ГУ), шла речь на состоявшемся 22 октября при поддержке компании «Эгис» симпозиуме на тему: «Бессимптомная гиперурикемия (БГУ), артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистый риск: отдельные пазлы или единая картина?».

БГУ как междисциплинарная проблема: нерешенные вопросы

Доклад под таким названием представил академик РАН, директор НИИ ревматологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, доктор медицинских наук Вадим Иванович Мазуров. Передавая ему слово, профессор С. В. Недогада привлек внимание к появлению в клинических рекомендациях по АГ, которые должны полностью заработать в 2022 году, пункта о необходимости тестирования пациентов на уровень мочевой кислоты (МК) [2, 3].

В МКБ-10 ГУ кодируется как E70–E90, а ее наличие констатируют, когда концентрация МК в сыворотке крови превышает

360 мкмоль/л (6 мг/дл) [4, 5]. При этом у мужчин принято ориентироваться на гораздо более высокий показатель ГУ — от 420 мкмоль/л, но при данной цифре может начинаться переход моноурата натрия (МУН) из растворенного состояния в кристаллическую форму.

Согласно пункту E79.0 МКБ-10 под бессимптомной ГУ подразумевается «гиперурикемия без признаков воспалительного артрита и подагрических узлов» [6]. ГУ широко распространена в мире (табл. 1), ежемесячно о ней выходят тысячи научных публикаций.

В крупнейшем полногеномном исследовании GWAS (Genome Wide Association Studies) при участии 147 тысяч человек было выявлено 183 локуса, влияющих на пуриновый обмен [7–8]. Сниженная кишечная экскреция МК ассоциирована с полиморфизмом гена ABCG2. Существует связь между оценкой генетического риска высоких уровней МК и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или нарушением функции почек.

Рост распространенности ГУ в мире связан со следующими факторами [10]:

1) увеличением до 60% в популяции людей с избыточной массой тела и ожирением;

2) ростом потребления:

- продуктов, богатых пуринами;
- алкоголя;
- безалкогольных напитков с фруктозой;

3) гипоксацией МК (90%);

4) снижением канальцевой секреции, которое вызывается наследственными формами ювенильной гиперурикемической нефропатии и целым рядом лекарственных препаратов:

- тиазидными диуретиками (проксимальный отдел);
- низкими дозами салицилатов;
- циклоспорином и др. цитостатиками, участвующими в формировании моноурата натрия.

Но так ли уж бессимптомна БГУ или все же есть признаки, по которым ее можно заподозрить? Сделать это совсем не трудно, если вспомнить о роли ГУ в развитии МС и кардионефро-васкулярного континуума. Итак, **ГУ — это [11]:**

- метаболический синдром;
- артериальная гипертензия;
- хроническая болезнь почек (ХБП);
- нейродегенеративные процессы;
- деменция;
- снижение минеральной плотности костей;
- повышение риска переломов.

Сопутствующие ГУ воспалению, эндотелиальная дисфункция (ЭД) и оксидативный стресс (ОС) вносят свой вклад в формирование и ухудшение течения целого ряда заболеваний от подагры и уже упоминавшихся выше ХБП и МС до ишемической болезни сердца (ИБС) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [11].

Появляются все новые сведения о связи МК и ССЗ, отражающие как молекулярные механизмы патогенеза, так и клинические перспективы больных с ГУ и кардиоваскулярной патологией [12].

Чем выше вес, тем выше концентрация МК в сыворотке крови [13]. Кроме того, ГУ часто сопровождается формированием инсулинорезистентности (ИР) за счет адипокинов и провоспалительных цитокинов (табл. 3).

ГУ безусловно ассоциируется с ХБП. Проспективное когортное исследование при участии 18 788 пациентов выявило повышение риска развития ХБП на фоне ГУ в течение четырех лет. Эта информация должна послужить контраргументом для тех коллег, кто сомневается в необходимости лечить больного ГУ, мотивируя свою позицию тем, что лишь 20% таких пациентов и то через долгих 7 лет заболевают подагрой. Без лечения такие пациенты рискуют столкнуться с ХБП, которая может развиваться гораздо раньше подагры. Связь ГУ с повреждением почек продемонстрирована на примере 1070 пациентов с ХБП, которым производилась биопсия

Таблица 1

Распространенность БГУ в мире / Worldwide prevalence of asymptomatic hyperuricemia

Аборигены Тайваня	41,4%
Япония	25,8%
Тайвань	В целом — 22% Мужчины — 22% Женщины — 9,7%
США	20,1%
Китай	19,87%
Россия	В целом — 16,8% Мужчины — 25,3% Женщины — 11,3%
Австралия	16,6%
Италия	11,93%
Корея	11,4%

почки. Общая распространенность ГУ в данном исследовании составила 38,8% [14].

В 2018 году в клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по АГ (ESH) были внесены дополнения: повышенный уровень МК отнесли к факторам ССР, а определение ее концентрации в сыворотке крови стало частью рекомендуемого скринингового обследования больных АГ. В документе также говорится о том, что ГУ, не достигающая значений, характерных для подагры, независимо связана с возрастанием ССР как в общей популяции, так и у пациентов с АГ.

Снижение уровня МК на 1–1,3 мг/дл уже способствует улучшению течения заболевания. Медикаментозная терапия ГУ может включать фенофибрат — 145 мг 1 раз в день. Он снижает концентрацию МК приблизительно на 25%. Однако на фоне терапии статинами подключать фибраты не стоит.

Непептидный блокатор рецепторов ангиотензина II гидрохлоротиазид в дозировке 50 мг в день вызывает уменьшение сывороточной концентрации МК, как правило, менее 0,4 мг/дл, но при эффективности лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) переключаться на гидрохлоротиазид нет необходимости.

При применении канаглифлозина в дозах 100 и 300 мг средняя концентрация МК умеренно снижалась (на 10,1% и 10,6% соответственно) — максимально на шестой неделе.

Так все-таки снижать ли содержание уратов у больных БГУ? Эксперты Американской коллегии кардиологов (ACR) в 2019 году сочли, что для большинства пациентов с БГУ, включая коморбидных больных с ХБП, ССЗ, мочекаменной болезнью или АГ, преимущества уратснижающей терапии (УСТ) не перевешивают потенциальные затраты на лечение или риски для большинства пациентов, у которых маловероятно разви-

Таблица 2

ГУ и АГ: взаимосвязь и патогенетические механизмы [11]
/ Hyperuricemia and arterial hypertension: relationship and pathogenetic mechanisms [11]

БГУ у мужчин при незначительном отклонении концентрации МК от нормы (> 398,65 ммоль/л) повышает риск АГ в 1,65 раза
ГУ блокирует продукцию оксида азота, повышает общее периферическое сосудистое сопротивление, способствует тромбообразованию
Кристаллы МК откладываются в виде депозитов в эндотелии
Снижается выработка естественных антикоагулянтов, увеличиваются роллинг и адгезия лейкоцитов, повышается агрегационная способность тромбоцитов, стимулируется синтез коллагена в субэндотелиальной ткани
Повышается уровень ангиотензина II

тие подагры. Это также относится к пациентам с БГУ с отложением кристаллов МУН, выявленных при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или двухэнергетической компьютерной томографии (КТ). Решающим в принятии такого решения было стремление снизить затраты на лечение ГУ.

Иначе смотрят на проблему эксперты Объединенной академии диабета и эндокринных заболеваний (IDEA). В принятом ими консенсусе при БГУ в пределах 6,8–8,9 мг/дл и сохранной функции почек пациенту требуется лишь мониторинг его состояния. Назначать УСТ при данном уровне МК следует при наличии мочекаменной болезни или 3–4 стадии ХБП. Пациенту с БГУ рекомендуется УСТ при уровне МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л).

Давно и успешно у больных с ГУ применяются ингибиторы ксантиноксидазы, в частности аллопуринол (Милурит), причем интерес к возможностям этого препарата у исследователей не ослабевает. Так, например, в 2020 году группа ученых из Италии закончила разрабатывать Критерии его назначения при БГУ, которые состоят из трех пунктов [15].

1. Стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин. Эти значения повышают риск нефротоксичности, а аллопуринол способен замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать эти риски.

2. Экскреция МК почками, превышающая 1100 мг в сутки, что на 50% увеличивает вероятность осаждения МК в виде камней, которое предотвращается путем снижения выведения МК почками до 800 мг в сутки.

3. Подготовка пациента к лучевой или химиотерапии для профилактики нефропатии и других проявлений синдрома лизиса опухоли.

В 2010–2013 годах у аллопуринола был обнаружен антиишемический эффект. В рандомизированном перекрестном исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале «Ланцет», назначение препарата в дозе 600 мг в сутки больным стабильной стенокардией увеличивало время до появления ишемической депрессии сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) и уменьшало число приступов болезни [16].

В 2019 году обсервационное исследование 29 298 случаев выявило связь между применением аллопуринола и уменьшением риска возникновения инфаркта миокарда (ИМ) у пожилых пациентов, особенно при использовании препарата дольше 2 лет. Аллопуринол оказывает антиишемическое действие, ингибируя образование АФК, вызывающих ишемическое повреждение миокарда в результате интенсивного распада АТФ. Аллопуринол блокирует перекисное окисление липидов, тормозит экспрессию факторов теплового шока и положительно влияет на антиоксидантное состояние кардиомиоцитов.

Завершая выступление, академик В. И. Мазуров еще раз напомнил, что, в соответствии с последними клиническими рекомендациями [3], БГУ требует уратснижающей терапии, и высказал мнение о том, что начинать УСТ при БГУ необ-

ходимо при уровне МК 535 мкмоль/л, добиваясь целевых значений 300–360 мкмоль/л. А возвращаясь к аллопуринолу, Вадим Иванович напомнил: «Это единственный препарат, в инструкции к которому написано, что он может применяться не только при подагре, но и при всех видах ГУ (в отличие от того же флибуксостата). Я не согласен с Американской коллегией кардиологов о дороговизне УСТ как поводе отказаться от ее проведения при ГУ. Предотвратить многочисленные осложнения БГУ с помощью аллопуринола обойдется в любом случае гораздо дешевле, чем лечить от них пациента».

Патогенетические аспекты ГУ у пациентов с АГ

Этой теме посвястил свое сообщение доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Сергей Владимирович Недогода. Он напомнил, что 20% пациентов с ГУ в течение 5 лет заболевают подагрой [17]. При этом 5–8% людей с нарушенной толерантностью к глюкозе за год заболевают СД [18]. Это чуть больше, чем ежегодная конверсия ГУ в подагру. Как только пограничные состояния между здоровьем и болезнью конвертируются в СД или подагру, на приеме мы получаем уже совсем другого — мультиморбидного пациента.

«Вспоминается исследование британских коллег, посвященное сопутствующей кардиологической терапии больных подагрой в связи с наличием у них АГ и нарушений липидного обмена, — продолжил докладчик. — Меня поразила одна цифра: среднее количество препаратов, которые получал такой пациент, равнялось 11 ± 9 . Мы все представляем, какая это колоссальная нагрузка на печень! Лекарств могло быть и меньше, если бы терапия была начата раньше — на стадии БГУ. Все мы понимаем, что нужно лечить предиабет, предгипертонию и предрак. Почему же тогда ждем, когда пограничное по уровню МК состояние перейдет в подагру?»

Нарушения обмена МК происходят вследствие ее гиперпродукции и гипоекскреции. В норме при работающей в физиологическом режиме почках и обычном питании в организме образуется около 600 мг МК в сутки. Гиперпродукция свыше 800 мг в сутки обусловлена дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (ГГФТ), которую контролируют гены, расположенные в X-хромосоме. 60–80% МК выводится почками, 20–40% — через ЖКТ. У более чем 90% пациентов с первичной подагрой нарушено выведение МК через почки, они являются гипоекскреторами. Когда МК начинает задерживаться в почках, появляются разрывающие паренхиму кристаллы. Следует понимать, что ни уратный нефролитиаз, ни подагрические изменения почек не возникают автоматически, как по нажатию кнопки: накопление патологических изменений происходит постепенно.

К этиологическим факторам ГУ относятся [10]:

- богатая пуринами пища, а именно — мясо, почки, печень, морепродукты, анчоусы, бобовые, грибы, шпинат, сладости;
- голодание;
- лекарства — гидрохлортиазид (принимали 90% пациентов с подагрой), рибоксин, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, ниацин, циклоспорин, этамбутол;
- инфекции, травмы, СД, ожирение, АГ, патология щитовидной железы и/или почек, саркоидоз;
- дегидратация (в том числе и в результате посещения бани).

Профессор С. В. Недогода обратил внимание слушателей на список лекарств, способных вызвать ГУ. Большинство из них широко применяются в медицине. Весьма распространены комбинации гипотензивных средств с диуретиками, назначать которые можно лишь при уровне МК не выше 290 мкмоль/л [19].

ГУ ведет к гипертрофии левого желудочка, активизирует пролиферацию гладкомышечного слоя сосудистой стенки и повышает ее жесткость, а в сочетании с АГ увеличивает риски осложнений как минимум на 30%, а зачастую и значительно

Таблица 3

ГУ и ИР: взаимосвязь и патогенетические механизмы [11] / Hyperuricemia and insulin resistance: relationship and pathogenetic mechanisms [11]

ГУ приводит к ИР и ассоциирована со снижением выработки оксида азота эндотелиоцитами

Развивается липосомальная дисфункция

Повышается уровень интерлейкинов-1 β и 18, моноцитарного хемотаксического протеина MCP-1

MCP-1 является предиктором формирования сахарного диабета (СД) 2 типа

Повышается синтез адипонектина и увеличивается экспрессия рецепторов к нему

Снижается уровень Y-рецепторов – активаторов пероксисом

выше. Об этом свидетельствуют результаты ряда клинических исследований. В одном из них, PIUMA study, продолжавшемся в течение 12 лет при участии 1720 пациентов с АГ, было показано, что высокий уровень МК повышает риск развития ССО в 1,73 раза, а фатальных осложнений — почти вдвое (в 1,96 раза) [20]. В другом исследовании при участии 7978 пациентов с АГ, NEW YORK study, высокий уровень МК повышал риск развития ССО в 1,53 раза, превосходя по значимости курение (1,22) и ожирение (1,09) [21].

По данным еще одной исследовательской программы (The Worksite Treatment Program), в которую включили 8690 пациентов, повышение уровня МК на 1 мг/дл увеличивало риск ССО на 32%, что сопоставимо с ростом уровня холестерина на 46 мг/дл и систолического артериального давления (САД) — на 10 мм рт. ст. [22]. Кроме того, повышение уровня МК на 1 мг/дл на 75% увеличивает риск гипертрофии миокарда и вдвое — вероятность образования бляшек в сонных артериях. А сочетание АГ с ГУ повышает вероятность развития ССО в 5 раз [23, 24]. В частности, при ГУ значительно возрастают риски развития инсульта и ИМ.

На начальной стадии, когда гиперурикемия еще является бессимптомной, происходит обратимая вазоконстрикция. Докладчик подчеркнул, что УСТ, назначенная в этот момент, может обратить патологические изменения вспять и надолго задержать прогрессирование ГУ и связанных с ней осложнений. Когда же сосудистая стенка станет гипертрофированной и ригидной, а вазоконстрикция необратимой, окно терапевтических возможностей существенно сузится, но УСТ будет необходима и в этой непростой ситуации. В исследовании SHEP Trial показано, что кардиопротективное действие диуретиков исчезает при высоком уровне МК [25]. Авторы другой работы сообщают, что положительное антиоксидантное действие МК может быть частично перекрыто ее потенциальным негативным влиянием на ССС, а риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ГУ повышается на 80% [26].

«Механизм повреждающего действия МК на почки многообразен, — продолжил Сергей Владимирович. — Понятно, что у нас, кардиологов, есть свои кардиологические препараты, но они не сопоставимы по эффективности с аллопурином. По нашим собственным данным, год комбинированной терапии сартанами и статинами дает примерно 75% эффективности лечения аллопурином (Милурит) 200 мг. Очень важно использовать возможность терапевтического окна еще на стадии БГУ, учитывая, что после клинической манифестации подагрической нефропатии до развития хронической почечной недостаточности в среднем проходит всего 12 лет».

Повышенный уровень МК способствует активации провоспалительных цитокинов, которые участвуют в развитии цитокинового шторма при COVID-19, а это значит, что пациенты с ГУ входят в группу риска по тяжелому течению и осложнениям новой коронавирусной инфекции.

В целом же выход МК за значение порогового показателя — 4 мг/мл должно служить «красным флагом», сигнализирующим о повышенном риске ССО, особенно при наличии ССЗ, подчеркнул докладчик.

«Необходимо сказать еще несколько слов об аллопуриноле, поскольку это очень важная терапевтическая опция, — подчеркнул профессор С. В. Недогода. — Примерно 8-9 лет назад американское кардиологическое сообщество всерьез рассматривало возможность включения аллопуринола в клинические рекомендации в качестве одного из основных препаратов для лечения ХСН, и это было бы вполне заслуженно. Препарат снижает риски развития не только ХСН, но и инфаркта миокарда и инсульта, благоприятно влияет на артериальное давление, ИР и уровни ключевых цитокинов (адипонектин и ФНО) у больных с метаболическими нарушениями, уменьшает активацию РАС. Перед нами стоит задача выработать междисциплинарный алгоритм лечения пациента с БГУ, чтобы терапевт, к которому такой больной придет на прием в поликлинику, четко представлял, какое обследование и какие препараты необходимо назначать в подобных случаях».

ГУ: фактор риска и предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с высоким ССР

Эту тему осветил в своем докладе заведующий кафедрой факультетской терапии и кардиологии Казанского государственного медицинского университета, главный кардиолог Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор Альберт Сарварович Галявич, который начал свое выступление с описания патофизиологических механизмов АГ. Это активация симпатической нервной системы (СНС) и РАС, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), повышение сердечного выброса и периферического сопротивления артерий. Клинически данные процессы проявляются учащенным сердцебиением, болью в голове и грудной клетке, одышкой, повышенной утомляемостью.

Среди провоцирующих факторов АГ огромное значение имеют психоэмоциональный стресс, который активизирует и СНС, и РАС, а также высокие физические нагрузки, избыток жидкости и соли. К факторам риска АГ помимо мужского пола, возраста ≥ 55 лет у мужчин и ≥ 65 лет у женщин, курения, нарушений углеводного и липидного обмена, ожирения относятся и ГУ (уровень МК ≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин). С 1 января 2022 года каждый врач, у которого есть пациент с АГ, должен будет проверить уровень МК в его крови.

Взаимосвязь ГУ и ССЗ:

1. ГУ способствует развитию эндотелиальной дисфункции [27, 28].

2. МК способствует окислению липопротеинов низкой плотности (ЛНП) *in vitro* [29].

3. МК может стимулировать адгезию гранулоцитов к эндотелию [30].

4. Имеется взаимосвязь между повышенной концентрацией МК в сыворотке крови и маркерами воспаления [31-33].

5. МК может проникать через поврежденные эндотелиальные клетки внутрь атеросклеротических бляшек и накапливаться в них в виде кристаллов [34].

7. Ингибирование ксантиноксидазы способствует нормализации эндотелиальной дисфункции [35-37].

Лишь 20% МК выводится из организма, остальные 80% всасываются обратно. МК обладает антиоксидантными свойствами и защищает клетки от свободных радикалов, но при этом имеет и разрушительные для организма прооксидантные свойства, которые реализуются при повышении АД, в стрессовых ситуациях, при употреблении алкоголя, мяса и фруктозы.

Далее Альберт Сарварович привел клинический случай.

Мужчина, 57 лет, со стажем АГ больше 10 лет. Из вредных привычек — употребление алкоголя раз в неделю (со слов пациента). Принимает лекарства нерегулярно — гидрохлоротиазид по 1 таблетке при давлении 160/110 мм рт. ст. Жалуется на повышенную утомляемость, иногда с головными болями, головокружение, плохой сон.

Результаты лабораторного обследования. Общий анализ крови — норма. Глюкоза крови — 5 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 5,5%, общий холестерин — 4,6 ммоль/л, ХС ЛПНП — 4 ммоль/л, ТГ — 2 ммоль/л, калий — 4 ммоль/л, МК — 491 мкмоль/л (норма — до 416), креатинин — 130 мкмоль/л (норма — до 115), СКФ — 59 мл/мин/1,73 м². Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) — 200 пг/мл (норма — до 125).

Инструментальное обследование. ЭКГ — синусовый ритм. ЭхоКГ с явлениями гипертрофии: МЖП — 1,6 см, ЗСЛЖ — 1,3 см, ЛП — 4,9 см, ФВ — 56%. УЗИ экстракраниальных артерий — бляшки 20% слева (ВСА, ОСА). Хотя эти бляшки гемодинамически не значимы, они свидетельствуют о системном атеросклерозе. МСКТ коронарных артерий — стенозов не выявлено. МРТ головы — признаки умеренной дисциркуляторной энцефалопатии.

Итак, у пациента имеются 4 фактора риска: мужской пол, возраст, дислипидемия, ГУ и поражение двух органов-мишеней — сердца с гипертрофией левого желудочка и почек.

Диагноз — ХБП выставлен на основании высокого уровня креатинина.

Окончательный клинический диагноз: «Гипертоническая болезнь, стадия 2, риск 3. Выраженная гипертрофия левого желудочка. Целевое давление — 130/80 мм рт. ст. ХБП. ГУ». В октябре прошлого года пациент в легкой форме, практически на ногах, перенес COVID-19. Для усиления иммунитета ему порекомендовали есть больше мяса, что спровоцировало повышение уровня МК. Обычно пациентам с АГ советуют не употреблять соль. Однако на уровень МК бессолевая диета влияет негативно.

Состояние больного улучшилось на фоне терапии: диуретик для уменьшения ОЦК, β -адреноблокаторы для снижения активности СНС, а также блокатор РАС и антагонист кальция. Учитывая высокий уровень МК, рекомендован аллопуринол (Милурит), 300 мг. Больного предупредили о необходимости в период лечения следить за суточным количеством потребляемой жидкости — не меньше 2 литров (под контролем диуреза), а также за давлением и пульсом, поскольку иногда на фоне приема аллопуринола возможен редкий побочный эффект — повышение АД и брадикардия. «Отдельно хочу выразить недоумение: почему-то мало говорят о том, что препарат фебуксостат приносит пациентам с ССЗ больше вреда, чем пользы. Об этом нужно знать, ведь это объективные вещи [38]», — завершил выступление профессор А. С. Галавич.

Литература/References

1. Мурашко М. А. Участникам Российского национального конгресса кардиологов. https://scardio.ru/content/activities/2021/Congress/ministr_letter.pdf [Murashko M. A. To participants of the Russian National Congress of Cardiology. https://scardio.ru/content/activities/2021/Congress/ministr_letter.pdf]
2. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. // Системные гипертензии 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I. Ye., Zhernakova Yu. V. ot imeni ekspertov. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. // Sistemnyye gipertenzii 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.]
3. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Недогода С. В. и соавт. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. // Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21. <https://cyberleninka.ru/article/n/konsensus-po-vedeniyu-patsientov-s-giperurikemiei-i-vysokim-serdечно-sosudistym-riskom/viewer> [Chazova Ye. I., Zhernakova Yu. V., Kislyak O. A., Nedogoda S. V. i soavt. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. // Sistemnyye gipertenzii. 2019; 16 (4): 8–21. <https://cyberleninka.ru/article/n/konsensus-po-vedeniyu-patsientov-s-giperurikemiei-i-vysokim-serdечно-sosudistym-riskom/viewer>.]
4. Yang W.X., Ma Y., Hou Y.I., 4, Wang Y.B., You C.G. Clin. Lab. 2019; 65 (8): 10, 7754/ Clin. Lab.2019, 190338.
5. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S. K., Pillinger M.H. and Choi H. K., 2019; Arthritis Rheumatol., 71: 991–999.
6. Международная классификация болезней 10 (mkb-10.com). МКБ (E79.0): <https://mkb-10.com/index.php?pid=3314>
7. Tin A. et al. Nat. Genet. 51, 1459–1474 (2019).
8. Nakatochi et al. Commun. Biol. 2, 115 (2019).
9. Reginato A.M., Mount D. B., Yang I., Choi H. K. Nat. Rev. Rheumatol. 2012; 8 (10): 610–621.
10. Desideri G. et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014; 18: 1295–1306.
11. Hongsha Wang, Haifeng Zhang, Lin Sun, Weieing Gup. Am. J. Transl. Res. 2018; 10 (9): 2749–2763.
12. Yu W., Cheng J. D. Uric Acid and Cardiovascular Disease; an Update from Molecular Mechanism to Clinical Perspective / Front. Pharmacol 2020; 11: 582–680.
13. Yu J., Sun H., Zhu J. et al. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2021; 14: 1367–1374.
14. Fan S., Zhang P., Wang A. Y. et al. BMC Nephrol. 2019; 20 (1): 95.
15. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal // Eur. J. Intern. Med. 2020; 74: 8–17.
16. Awan N., Ang D., Ogston S. et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. // The Lancet 2010; June 08, Open AccessPublished [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60391-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60391-1/fulltext)
17. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout // Ann. Rheum. Dis. 2020; 1 (79): 31–38.
18. Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение // Лекарственный вестник. 2018; 12 (2): 3–13. [Nedogoda S. V., Barykina I. N., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Popova Ye. A. Prediabetes: Main Causes, Symptoms, Prevention and Treatment // Lekarstvennyy vestnik. 2018; 12 (2): 3–13.]
19. Maloberti A., Bombelli M., Facchetti R. et al. Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the Uric acid Right for heArt Health study // J. Hypertension. 2021; 2 (39): 156–163.
20. Verdecchia P., Schillaci G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension // Hypertension. 2000; 36 (6): 1072–1078. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
21. Pillinger M. H., Rosenthal P. et al. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment // Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007; 65 (3): 215–221.
22. Alderman M. H., Cohen H., Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment // J. Hypertens. 1998; 16: 761–769.
23. Bengtsson C., Lapidus L., Stendahl C., Waldenström J. Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden // Acta med. Scand. 1988; 224: 549–555.
24. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia // Lancet. 1966; 1: 15–18.
25. Franse L. V. et al. Hypertension. 2000; 18: 1149–1154.
26. Cullerton B. F. et al. // Ann. Intern. Med. 1999; 31: 7–13.
27. Waring W. S., Webb D. J., Maxwell S. R. J. Effect of local hyperuricaemia on endothelial function in the human forearm vascular bed // Br J Clin Pharmacol. 2000; 49: 511.
28. Britten M. B., Elsner M., Walter D. H., Schachinger V. Elevated uric acid levels in hypercholesterolaemia are associated with coronary endothelial dysfunction (Abstr) // Circulation 1999; 100 (Suppl I): 6 (abstract no. 31).
29. Bagnati M., Perugini C., Cau C., Bordon R., Albano E., Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid // Biochem J. 1999; 340 (Pt 1): 143–152.
30. Boogaerts M. A., Hammerschmidt D. E., Roelant C., Verwilghen R. L., Jacob H. S. Mechanisms of vascular damage in gout and oxalosis: crystal induced, granulocyte mediated, endothelial injury // Thromb Haemost. 1983; 50: 576–580.
31. Duff G. W., Atkins E., Malawista S. E. The fever of gout: urate crystals activate endogenous pyrogen production from human and rabbit mononuclear phagocytes // Trans Assoc Am Physicians 1983; 96: 234–245.
32. Hutton C. W., Collins A. J., Chambers R. E., Whicher J., Dieppe P. A. Systemic response to local urate crystal induced inflammation in man: a possible model to study the acute phase response // Ann Rheum Dis. 1985; 44: 533–536.
33. Leyva F., Anker S. D., Godslund I. F. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation // Eur Heart J. 1998; 19: 1814–1822.
34. Patetsios P., Rodino W., Wisselink W., Bryan D., Kirwin J. D., Panetta T. F. Identification of uric acid in aortic aneurysms and atherosclerotic artery // Ann NY Acad Sci. 1996; 800: 243–245.
35. Butler R., Morris A. D., Belch J. J., Hill A., Struthers A. D. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension // Hypertension. 2000; 35: 746–751.
36. Cardillo C., Kilcoyne C. M., Cannon R. O., III, Quyyumi A. A., Panza J. A. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients // Hypertension. 1997; 30: 57–63.
37. Farquharson C., Butler R. A., Hill A., Belch J. J. F., Struthers A. D. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure // J Am Coll Cardiol 1999; 33 (Suppl A): 216A.
38. Cardiology Journal // 2018; 5 (25):, 545–564. DOI: 10.5603/CJ.2018.011689.

DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.013

Новые лекарственные средства и подходы к лечению / New drugs and treatment approaches

Новая эра в лечении амилоидоза сердца: обзор конгресса кардиологов

И. Е. Стрелкова, ORCID: 0000-0001-8318-4877, myssss@gmail.com

Журнал «Лечащий Врач»; 123056, Россия, Москва, а/я 82

Резюме. Амилоидоз — это группа заболеваний, характеризующихся накоплением в интерстиции различных органов и тканей белка специфической фибриллярной структуры. Понятие «амилоидоз» объединяет более 30 различных по своей патофизиологии состояний, в основе каждого из которых лежит нарушение синтеза 30 различных белков-предшественников. Однако 95% амилоидных кардиомиопатий связаны всего с двумя белками: белком, образованным из легких цепей иммуноглобулинов, и белком транстиретином. Определение белка-предшественника является краеугольным камнем ведения пациента с амилоидной кардиомиопатией. Транстиретин — это белок-переносчик тироксина, ретинола и других веществ, выполняющий жизненно важные функции. По наследственным или возрастным причинам происходит нарушение синтеза транстиретина в печени, и образующиеся мономеры, попадая в кровь, образуют токсичные промежуточные продукты и амилоидные фибриллы. Амилоидоз сердца (или амилоидная кардиомиопатия) до недавнего времени считался редким заболеванием. В недалеком прошлом возможности терапии амилоидоза сердца ограничивались назначением диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и антикоагулянтов, так как другие средства не переносятся пациентами или переносятся в минимальных дозах. С появлением в России первого средства специфического лечения транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии резко возросла необходимость в повышении настороженности в отношении транстиретинового амилоидоза среди врачей-терапевтов и кардиологов и во внедрении современных алгоритмов диагностики данного заболевания. Своевременное выявление транстиретинового амилоидоза и грамотная дифференциальная диагностика от других видов амилоидной кардиомиопатии могут сыграть решающую роль в прогнозе заболевания. Препарат тафамидис доказанно снижает частоту госпитализаций и летальность у пациентов с транстиретиновым амилоидозом.

Ключевые слова: кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, амилоидоз, амилоидная кардиомиопатия, транстиретин, тафамидис.

Для цитирования: Стрелкова И. Е. Новая эра в лечении амилоидоза сердца: обзор конгресса кардиологов // *Лечащий Врач*. 2021; 12 (24): 90-94. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.013

A new era in treatment of cardiac amyloidosis: an overview of the Congress of cardiology

Irina E. Strelkova, ORCID: 0000-0001-8318-4877, myssss@gmail.com

The Lechaschi Vrach Journal; a/z 82, Moscow, 123056, Russia

Abstract. Amyloidosis is a group of diseases characterized by accumulation of a protein of a specific fibrillar structure in the interstitium of various organs and tissues. The concept of amyloidosis unites more than 30 different pathophysiological conditions, each of which is based on abnormal synthesis of 30 different precursor proteins. However, 95% of amyloid cardiomyopathies are associated with just two proteins: a protein derived from light chains of immunoglobulins and a protein called transthyretin. Determination of the precursor protein is a cornerstone of management of patients with amyloid cardiomyopathy. Transthyretin is a carrier protein of thyroxine, retinol and other substances, that performs vital functions. For hereditary or age-related reasons, TTR misfolding occurs in the liver. The resulting monomers, entering blood, form toxic intermediate products and amyloid fibrils. Cardiac amyloidosis (or amyloid cardiomyopathy) used to be considered a rare disease. In the recent past, possibilities of therapy for cardiac amyloidosis were limited by prescription of diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists and anticoagulants, since other drugs are not tolerated well by patients or are tolerated in minimal doses. Advent of the first drug specific for treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy in Russia increased a need of awareness of ATTR-CM among general practitioners and cardiologists, and introduction of modern diagnostic algorithms for this disease. Timely detection and competent differential diagnosis of ATTR-CM from other types of amyloid cardiomyopathy can play a decisive role in the prognosis of this disease. Tafamidis is a treatment that was shown to reduce mortality and CV-related hospitalization in ATTR-CM patients.

Keywords: cardiology, cardiovascular diseases, amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, transthyretin, tafamidis.

For citation: Strelkova I. E. A new era in the treatment of cardiac amyloidosis: an overview of the Congress of cardiology // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 90-94. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.013

С 21 по 23 октября в Санкт-Петербурге прошел Российский национальный конгресс кардиологов, организованный Российским кардиологическим обществом. Крупнейшее ежегодное мероприятие объединило в онлайн- и офлайн-формате более 7 тысяч кардиологов, терапевтов, флебологов, сердечно-сосудистых хирургов, неврологов и специалистов многих других специальностей. Симпозиумы, лекции, пленарные заседания и дискуссионные клубы Конгресса были посвящены наиболее актуальным вопросам современной кардиологии: внедрению новых технологий, работе над типичными ошибками, улучшению организации медицинской помощи, ведению коморбидных пациентов и, конечно, разбору сложных нозологий. Отдельный сателлитный симпозиум «Новая эра в лечении амилоидоза сердца», организованный при поддержке компании Pfizer, был посвящен этому редкому и сложному в диагностике состоянию. Ведущие эксперты рассказали о том, как заподозрить транстиретиновый амилоидоз, на какие диагностические алгоритмы можно опираться и какую терапию можно считать оптимальной.

В своем вступительном слове председатель симпозиума Альберт Сарварович Галявич, д.м.н., главный кардиолог Поволжского федерального округа, вице-президент Российского кардиологического общества, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, отметил, что Конгресс проходит уже в 28-й раз, но тема амилоидоза впервые обсуждается настолько обстоятельно и подробно, что можно без сомнения считать важной вехой.

Первый спикер Игорь Витальевич Жиров, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии РМАНПО, начал свой доклад «Красные флаги транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии» с экскурса в этиологию и патогенез заболевания.

Амилоидоз — это группа заболеваний, характеризующихся накоплением в интерстиции различных органов и тканей белка специфической фибриллярной структуры. Понятие «амилоидоз» объединяет более 30 различных по своей патофизиологии состояний, в основе каждого из которых лежит нарушение синтеза 30 различных белков-предшественников. Однако 95% амилоидных кардиомиопатий связаны всего с двумя белками: белком, образованным из легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз), и белком-транстиретином (ATTR-амилоидоз) [1-3]. Определение белка-предшественника является краеугольным камнем ведения пациента с амилоидной кардиомиопатией.

Транстиретин (ТТР) — это белок-переносчик тироксина, ретинола и других веществ, выполняющий жизненно важные функции. По наследственным или возрастным причинам происходит нарушение синтеза ТТР в печени, и образующиеся мономеры, попадая в кровь, образуют токсичные промежуточные продукты и амилоидные фибриллы [4].

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR-КМП) разделяют на наследственный/вариантный (hATTR) и дикий/сенильный тип (ATTRwt). Спикер подчеркнул, что, вопреки устоявшемуся мнению, ATTR-амилоидоз, и особенно его дикий тип, не является редким заболеванием и, по мнению экспертов, 17% всех случаев сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса связаны именно с ATTR-КМП. На аутопсиях ATTR-амилоид обнаруживается в 25% случаев у пациентов старше 80 лет и в 37% случаев у пациентов старше 95 лет [5-7]. Россия не является эндемичной зоной для наследственной формы ATTR-амилоидоза, поэтому с большей вероятностью врачам предстоит встретиться именно с диким типом.

К отложению транстиретинового амилоида при наследственном типе наиболее тропны ткани сердца и периферическая нервная система, тогда как при диком типе основным органом-мишенью является миокард, поражение которого и определяет прогноз заболевания. Своевременно возникшее подозрение на амилоидоз сердца и грамотная дифференциальная диагностика типа амилоида, вызвавшего заболевание, самым решающим образом влияют на продолжительность жизни пациента.

«Красные флаги» ATTR-амилоидоза — это клинические, визуализируемые и лабораторные признаки, которые помогают врачу заподозрить амилоидоз сердца. К ним относятся [2, 5, 6, 8-10]:

- необъяснимая сердечная недостаточность, которая не отвечает на классическую терапию, включая ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина;
- в случае вариантного типа: сенсомоторная полинейропатия, развивающаяся по типу «от дистального к проксимальному», и тяжелая автономная нейропатия (ортостатическая гипотензия, сексуальная дисфункция), которая по степени инвалидизации часто напоминает диабетическую, но прогрессирует быстрее;
- в случае дикого типа: наличие двустороннего синдрома запястного канала (50% случаев), симптомный стеноз позвоночного канала (30%) и спонтанный разрыв сухожилия двуглавой мышцы плеча (33%), который является самым характерным признаком и развивается, как правило, за 5-10 лет до дебюта симптомов кардиомиопатии;
- изменения на ЭКГ, отражающие утолщение левого желудочка в связи с накоплением в интерстиции низкоэластичного амилоида: низкая амплитуда, псевдоинфарктный паттерн в передних и нижних отведениях, слабая прогрессия зубца R;
- ЭхоКГ-признаки: утолщение стенок левого желудочка (ЛЖ) более 1,2 см, бивентрикулярное утолщение стенок ЛЖ и створок клапанов сердца, феномен «пареза базальных отделов», выпот в перикарде при наличии выраженного утолщения стенок ЛЖ;
- МРТ-признаки: накопление контрастного препарата, аортальный стеноз, феномен «обнуления миокарда», который предшествует или связан с пулом крови;
- лабораторные признаки: слабовыраженное повышение уровня сердечного тропонина (Т или I), значительное (в 10 и более раз) повышение натрийуретических пептидов (NT-proBNP).

Лабораторные гематологические исследования — определение концентрации свободных легких цепей и иммунофиксация сыворотки крови и мочи — могут помочь не только заподозрить амилоидоз, но провести дифференциальную диагностику AL- и ATTR-амилоидоза [5, 6].

Продолжила выступление профессора Жирова и подробнее рассказала о диагностике ATTR-амилоидоза в своем докладе «Диагностический алгоритм при ATTR-амилоидозе. Дайджест международных руководств и рекомендаций» Татьяна Владимировна Адашева, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, член президиума РНМОТ.

По словам спикера, еще несколько лет назад постановка диагноза амилоидоза сердца носила исключительно академический интерес и не представляла особой значимости для пациента, так как специфических средств его лечения не существовало. Сегодня же, с появлением эффективных средств терапии, своевременность постановки диагноза имеет огромное значение. Согласно профилю выживаемости,

амилоидную кардиомиопатию можно назвать злокачественным заболеванием, так как продолжительность жизни таких пациентов гораздо меньше, чем при гипертрофических, дилатационных и воспалительных поражениях миокарда.

На данный момент ситуация с диагностикой выглядит достаточно печально: четверть пациентов получают диагноз амилоидоза только через 6–12 месяцев после первого обращения к врачу, трети пациентов требуется более 5 визитов и чуть менее чем в половине случаев первый полученный диагноз оказывается неверным [11].

Уже многие страны Европы, Азии, Америки имеют свои консенсусы, алгоритмы диагностики амилоидоза, которые дают возможность найти баланс между разными методами. Профессор Адашева подчеркнула, что правильно пройденный алгоритм диагностики при определенных обязательных условиях снимает необходимость в проведении эндомиокардиальной биопсии и гистологическом подтверждении диагноза.

Первым этапом диагностического процесса является, безусловно, клиническое подозрение, о котором подробно рассказал профессор Жиров. На следующем этапе необходимо отличить транстиретиновый амилоидоз от AL-амилоидоза на основании наличия моноклональной секреции с помощью оценки соотношения легких цепей и иммунофиксации сыворотки крови и мочи. Положительный результат с большой вероятностью свидетельствует об AL-амилоидозе, так как случаи сочетания двух типов амилоидоза очень редки. В случае отрицательного результата греческий алгоритм рекомендует проведение радиоизотопного исследования для подтверждения транстиретинового амилоидоза [12].

Спикер обратила внимание, что летом 2021 г., с выходом нового консенсусного документа Европейского общества кардиологов, достаточно сильно изменились представления о роли радиоизотопного исследования миокарда, которое теперь глобально ложится в основу диагноза ATTR-КМП [13].

Транстиретин способен накапливать определенную радиометку (пирофосфат), что позволяет с большой долей уверенности установить транстиретиновую природу кардиомиопатии. Новые рекомендации предписывают проводить радиоизотопное исследование в два этапа: на первом — устанавливается факт диффузного поглощения пирофосфата миокардом, на втором — определяется степень накопления препарата миокардом относительно накопления его в ребрах [14]. Степень накопления 1 требует или последующего повторного радиоизотопного исследования, или проведения эндомиокардиальной биопсии. Степень накопления 2–3, выявленная в результате грамотно проведенной скintiграфии в сочетании с однофотонной эмиссионной КТ, позволяет с уверенностью поставить диагноз ATTR-КМП без проведения гистологического исследования. После установления диагноза можно приступать к лечению препаратом тафамидис ЛП-007319 [15], который показан пациентам как с диким, так и вариантным типом ATTR-КМП [16]. После установления диагноза и начала терапии также рекомендуется проведение генетического исследования для определения типа (дикого или наследуемого) транстиретинового амилоидоза для дальнейшего генетического консультирования членов семей пациентов с наследуемой формой ATTR-КМП.

В заключение своего доклада профессор Адашева отметила, что скintiграфия как простой в исполнении, доступный и недорогой метод позволяет существенно упростить процесс диагностики. Но все же решающую роль в улучшении прогноза заболевания на индивидуальном уровне играет изначальная настороженность врача в отношении амилоидоза, особенно в случаях хронической сердечной недостаточности

с сохраненной фракцией выброса, и своевременная инициация диагностического алгоритма.

Денис Анатольевич Андреев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, директор Клиники кардиологии, ФГБУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, начиная свое выступление «Важность ранней диагностики для своевременного лечения пациентов с ATTR-КМП», также подчеркнул, что необходимость активного привлечения внимания к теме амилоидоза и его своевременной диагностики резко возросла с появлением методов терапии, способных радикально изменить судьбу пациентов.

В недалеком прошлом возможности терапии амилоидоза сердца ограничивались назначением диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и антикоагулянтов, так как другие средства не переносятся пациентами или переносятся в минимальных дозах. Появившийся с тех пор препарат тафамидис ЛП-007319 действительно снижает смертность и частоту госпитализаций в связи с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией [17].

Внедрение скintiграфии с применением остеотропных агентов (костных трейсеров) в диагностический алгоритм позволяет поставить диагноз на ранних этапах, еще до появления клинической симптоматики, МРТ-, ЭКГ- и лабораторных признаков заболевания [18]. Однако не стоит думать, что диагностический процесс можно свести к одному радиоизотопному исследованию. Диагностический алгоритм должен быть выполнен в полном объеме, потому что результаты только скintiграфии не могут свидетельствовать о типе амилоидоза. 5–10% положительных результатов скintiграфии (накопление 2–3 степени) обусловлены AL-амилоидозом [19], и неправильный диагноз может быть фатальным для пациента. В случае отрицательных результатов скintiграфии профессор Андреев рекомендует врачам опираться на свое клиническое впечатление. Если другие признаки подсказывают существование амилоидоза, пациента стоит отправить в специализированный центр.

2021 г. принес в практику врача такое понятие, как «скрининг» на амилоидоз сердца. Базовым исследованием является эхокардиография (ЭхоКГ). Выявленное на ЭхоКГ увеличение толщины стенок ЛЖ более 12 мм в сочетании с любым другим «красным флагом» (достаточно и возраста пациента более 65 лет) дает повод заподозрить амилоидоз и назначить соответствующие исследования [13]. Особое внимание, по личному опыту спикера, стоит обращать на пациентов с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) более 15 мм и без гипертрофии ЛЖ при наличии фенотипа рестриктивной кардиомиопатии или снижении фракции выброса ЛЖ при нормальных размерах ЛЖ.

Профессор Андреев акцентировал внимание слушателей на том, что диагностика не может быть направлена только на выявление ATTR-амилоидоза и клинический фенотип болезни не может быть основанием для типирования амилоидоза. От того, имеется у пациента AL- или ATTR-амилоидоз, принципиально зависит тактика его ведения — «гематологическая» (химиотерапия) или «кардиологическая» (тафамидис ЛП-007319).

Тему организации помощи пациентам с подозрением на амилоидоз продолжил в своем докладе «Практические аспекты организации диагностики и лечения амилоидоза сердца в регионе» председатель симпозиума Альберт Сарварович Галавич.

Амилоидоз — заболевание многоликое и далеко не очевидное, поэтому пациенты чаще всего поступают в региональные стационары с диагнозом хронической сердечной недо-

статочности (ХСН), ишемической болезни сердца, постмиокардитического кардиосклероза, гипертонической болезни, гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии. Эти диагнозы, к сожалению, редко пересматриваются, и пациенты живут с ними годами, в то время как настоящее заболевание прогрессирует и декомпенсируется. Обязательным условием, позволяющим установить правильный диагноз, является, конечно, наличие подготовленных специалистов и методов диагностики, включая ЭхоКГ, сцинтиграфию, МРТ и биопсию тканей.

Согласительный документ рабочей группы ESC, появившийся летом текущего года [13], дает понятный алгоритм постановки или исключения диагноза AL- или ATTR-амилоидоза на основании сцинтиграфии и гематологических исследований — определения моноклонального белка с помощью иммунофиксации белков сыворотки и мочи и оценки уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови.

- Сцинтиграфия — степень 0, гематологический тест —: AL/ATTR-амилоидоз маловероятен, требуется МРТ сердца и, возможно, биопсия.
- Сцинтиграфия — степень 1, гематологический тест —: требуется гистологическое подтверждение.
- Сцинтиграфия — степень 2-3, гематологический тест —: ATTR-амилоидоз. Требуется TTR генетический тест для определения наследственного или дикого типа.
- Сцинтиграфия — степень 0, гематологический тест +: возможен AL-амилоидоз. Требуется подтверждение с помощью МРТ и в случае его положительного результата — гистология.
- Сцинтиграфия — степень 1-3, гематологический тест +: требуется гистологическое исследование.

Применение нового руководства в наших реалиях и проведение необходимых исследований пациентам, не отвечающим на терапию ХСН, не только возможно, но и необходимо. Следование такому полноценному алгоритму диагностики может кардинально изменить прогноз и продолжительность жизни больных, так как сегодня появился препарат Виндамэкс® (тафамидис 61 мг ЛП-007319), который может существенно помочь пациентам с транстиретиновым амилоидозом [17].

«Возможности для своевременной диагностики в регионах есть, надо просто умело ими воспользоваться, — отметил профессор Галявич. — Большую проблему, однако, представляет низкая осведомленность врачей-терапевтов и кардиологов об амилоидозе сердца».

О лечении ATTR-амилоидоза подробно рассказала Ольга Михайловна Моисеева, д.м.н., профессор, директор Института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца НМИЦ им. В. А. Алмазова в своем докладе «Транстиретиновый амилоидоз: от поддерживающей к болезнь-модифицирующей терапии».

Лечение ATTR-амилоидоза, как и большинство орфанных заболеваний, складывается из двух блоков — поддерживающей и специфической терапии. Поддерживающее лечение призвано предотвратить дальнейшее прогрессирование и минимизировать проявления сердечно-сосудистых осложнений: ХСН, нарушений ритма и проводимости. В его рамках также требуется назначение антикоагулянтов.

ХСН у больных амилоидозом имеет свои особенности [20]. Как правило, у пациентов отмечается системная гипотензия и автономная дисфункция, поэтому стандартная терапия ХСН в этих случаях малоприменима и обычно приходится использовать малые дозы препаратов. Пациентам с ХСН и амилоидозом можно с осторожностью назначать бета-адре-

ноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартанов, петлевые диуретики. Обязательно назначение антагонистов альдостерона. Важно помнить, что верапамил имеет свойство связываться с амилоидными фибриллами, поэтому при амилоидозе сердца противопоказан. Дигоксин также имеет такое свойство, поэтому при необходимости его назначения следует регулярно проводить мониторинг его концентрации.

Возможности антиаритмической терапии при ATTR-амилоидозе крайне ограничены, и единственным препаратом, который можно использовать для профилактики желудочковых нарушений ритма и пароксизма и фибрилляции предсердий, является амиодарон [20].

Механическая дисфункция предсердий при амилоидозе приводит к высокому риску тромбообразования даже при сохранении синусового ритма, поэтому антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать максимально рано и независимо от оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Однако необходимо взвешивать эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии в связи с существованием амилоидной васкулопатии или дефицита X-фактора [20].

Тафамидис ЛП-007319 — первый и единственный препарат в России, одобренный к применению у взрослых пациентов с ATTR-КМП для специфического лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, который снижает смертность от всех причин и частоту госпитализаций в связи с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Виндамэкс® (тафамидис ЛП-007319) относится к группе стабилизаторов тетрамерной структуры транстиретина. Он связывается с участками присоединения тироксина, препятствует диссоциации ТТР и, следовательно, сдерживает процесс амилоидогенеза [6, 16, 17].

В 2017 г. были опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования по применению двух доз тафамидиса (20 мг и 80 мг) у больных ATTR-КМП [21]. Анализ результатов показал, что через 18 месяцев от начала терапии тафамидисом отмечалось снижение смертности больных с ATTR-КМП на 30% и снижение частоты госпитализаций на 32%. Примечательно, что эффективность тафамидиса не зависела и от типа, наследственного или дикого, амилоидной кардиомиопатии [17, 21].

Длительный прием тафамидиса в рамках исследования положительно повлиял на качество жизни пациентов и показатели их физической активности. Изменение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и количества баллов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией не различалось у пациентов с диким и вариантным типами ATTR-КМП. Показатели снижения уровня нутрийуретического пептида к 30-му месяцу наблюдения у пациентов с различным генотипом также принципиально не отличались [17, 22, 23].

Проведение ковариантного анализа [22] выявило преимущества дозы тафамидиса в 80 мг в отношении большей стабилизации ТТР и снижения уровня натрийуретического пептида. При анализе отдаленных результатов — через 51 месяц после начала приема препарата — эти преимущества стали еще более очевидны.

Чуть позже была предложена иная форма тафамидиса в варианте свободной кислоты, содержащей дозу 61 мг. Было показано, что препарат в дозе 80 мг стабилизирует транстиретин в такой же степени, как и свободная кислота тафамидиса в дозе 61 мг. Именно второй вариант препарата был введен на российский рынок.

«Очень важно вовремя поставить диагноз транстиретинового амилоидоза и назначить препарат, который предупреждает образование и отложение амилоида в миокарде, тем самым сдерживая прогрессирование сердечной недостаточности», — заключила профессор Моисеева.

Амилоидоз встречается гораздо чаще, чем диагностируется. Сегодня на вооружении отечественных клиницистов имеется эффективный алгоритм диагностики этого заболевания и эффективное средство лечения, которые можно и нужно использовать.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Donnelly J. P., Mazon Hanna. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2017; 84 (12 suppl 3): 12-26. DOI: 10.3949/ccjm.84.s3.02.
- Siddiqi O. K., Ruberg F. L. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28 (1): 10-21. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.004.
- Kholová I., Niessen H. W. Amyloid in the cardiovascular system: a review // *J Clin Pathol*. 2005; 58 (2): 125-33. DOI: 10.1136/jcp.2004.017293. PMID: 15677530; PMCID: PMC1770576.
- Hou X., Aguilar M.-I., Small D. H. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy // *The FEBS Journal*. 2007; 274: 1637-1650. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05712.x>.
- Ruberg F. L., Grogan M., Hanna M., Kelly J. W., Maurer M. S. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (22): 2872-2891. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.003. PMID: 31171094; PMCID: PMC6724183.
- Maurer M. S., Elliott P., Comenzo R., Semigran M., Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis // *Circulation*. 2017; 135 (14): 1357-1377. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438. PMID: 28373528; PMCID: PMC5392416.
- González-López E., López-Sainz Á., García-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70 (11): 991-1004. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2017.05.036. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28870641.
- Witteles R. M., Bokhari S., Damy T., Elliott P. M., Falk R. H., Fine N. M., Gospodinova M., Obici L., Rapezzi C., García-Pavia P. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice // *JACC Heart Fail*. 2019; 7 (8): 709-716. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.04.010. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31302046.
- Geller H. I., Singh A., Alexander K. M., Mirto T. M., Falk R. H. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis // *JAMA*. 2017; 318 (10): 962-963. DOI: 10.1001/jama.2017.9236. PMID: 28898370; PMCID: PMC5818850.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза 2020, <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-1/clinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-sistemnogo-amiloidoza/>. [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis 2020, <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-1/clinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-sistemnogo-amiloidoza/>]
- Lousada I., Comenzo R. L., Landau H., Guthrie S., Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium // *Adv Ther*. 2015; 32 (10): 920-928. DOI: 10.1007/s12325-015-0250-0. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26498944; PMCID: PMC4635176.
- Bistola V., Parissis J., Foukarakis E., Valsamaki P. N., Anastasakis A., Koutsis G., Efthimiadis G., Kastritis E. Practical recommendations for the diagnosis and management of transthyretin cardiac amyloidosis // *Heart Fail Rev*. 2021; 26 (4): 861-879. DOI: 10.1007/s10741-020-10062-w. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33452596.
- García-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A. L. P., Damy T., Eriksson U., Fontan M., Gillmore J. D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A., Maurer M. S., ... Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *European Heart Journal*. 2021; 42 (16): 1554-1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>.
- Dorbala S., Ando Y., Bokhari S., Dispenzieri A., Falk R. H., Ferrari V. A., Fontana M., Gheysens O., Gillmore J. D., Glaudemans A. W. J. M., Hanna M. A., Hazenberg B. P. C., Kristen A. V., Kwong R. Y., Maurer M. S., Merlini G., Miller E. J., Moon J. C., Murthy V. L., Quarta C. C., Rapezzi C., Ruberg F. L., Shah S. J., Slart R. H. J. A., Verberne H. J., Bourque J. M. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging // *J Nucl Cardiol*. 2019; 26 (6): 2065-2123. DOI: 10.1007/s12350-019-01760-6. Erratum in: *J Nucl Cardiol*. 2021; 28 (4): 1761-1762. PMID: 31468376.
- Виндамэкс. Государственный реестр лекарственных средств. <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-007319.html>. [Vindamex. State Register of Medicines. <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-007319.html>.]
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Виндамэкс». [Instructions for the medical use of the drug Vindamex]
- Maurer M. S. et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 2018 Aug 27; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>).
- Maurer M. S., Bokhari S., Damy T., Dorbala S., Drachman B. M., Fontana M., Grogan M., Kristen A. V., Lousada I., Nativi-Nicolau J., Cristina Quarta C., Rapezzi C., Ruberg F. L., Witteles R., Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis // *Circ Heart Fail*. 2019; 12 (9): e006075. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31480867; PMCID: PMC6736650.
- Bokhari S., Shahzad R., Castaño A., Maurer M. S. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis // *J Nucl Cardiol*. 2014; 21 (1): 175-184. DOI: 10.1007/s12350-013-9803-2. PMID: 24162886; PMCID: PMC4302756.
- Adam R. D., Coriu D., Jercan A., Bădeliță S., Popescu B. A., Damy T., Jurcuț R. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature // *ESC Heart Fail*. 2021; 8 (4): 2380-2396. DOI: 10.1002/ehf2.13443. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34089308; PMCID: PMC8318516.
- Maurer M. S., Elliott P., Merlini G., Shah S. J., Cruz M. W., Flynn A., Gundapaneni B., Hahn C., Riley S., Schwartz J., Sultan M. B., Rapezzi C. ATTR-CT Study Investigators. Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-CT Clinical Trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial) // *Circ Heart Fail*. 2017; 10 (6): e003815. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003815. PMID: 28611125.
- Damy T., García-Pavia P., Hanna M., Judge D. P., Merlini G., Gundapaneni B., Patterson T. A., Riley S., Schwartz J. H., Sultan M. B., Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-CT) and long-term extension study // *Eur J Heart Fail*. 2021; 23 (2): 277-285. DOI: 10.1002/ehf.2027. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33070419; PMCID: PMC8048553.
- Rapezzi C., Elliott P., Damy T., Nativi-Nicolau J., Berk J. L., Velazquez E. J., Boman K., Gundapaneni B., Patterson T. A., Schwartz J. H., Sultan M. B., Maurer M. S. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-CT // *JACC Heart Fail*. 2021; 9 (2): 115-123. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.09.011. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33309574.

Сведения об авторе:

Стрелкова Ирина Евгеньевна, журнал «Лечащий Врач»; 123056, Россия, Москва, а/я 82; myssss@gmail.com

Information about the author:

Irina E. Strelkova, *The Lechaschi Vrach Journal*; a/z 82, Moscow, 123056, Russia; myssss@gmail.com

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Актуальные вопросы пограничных психических расстройств (расстройств личности, невротических и связанных со стрессом расстройств)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра психиатрии ФДПО, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты	20.12–24.12	1 нед
Дерматомикозы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	13.12–17.12	1 нед
Ультразвуковые исследования в урологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО, Москва	Урологи, хирурги, врачи общей практики (семейные врачи), врачи УЗИ, эндокринологи, терапевты, нефрологи, акушеры-гинекологи	13.12–17.12	1 нед
Лазерные технологии в офтальмологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	13.12–17.12	1 нед
Современные аспекты диагностики и послеоперационного ведения пациентов с катарактой	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	13.12–17.12	1 нед
Безопасность работы с микроорганизмами II-IV групп патогенности	МГМСУ, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей и врачи клинической лабораторной диагностики	13.12–25.12	2 нед
Актуальные проблемы диагностики и лечения пограничных психических расстройств	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты	13.12–18.12	1 нед
Диагностика, лечение и профилактика социально значимых инфекционных заболеваний	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, терапевты, врачи других специальностей	13.12–18.12	1 нед
Вакцинопрофилактика в педиатрии	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры, терапевты, инфекционисты, врачи общей практики	13.12–18.12	1 нед
Неотложные состояния при эндокринных заболеваниях	РМАНПО, кафедра эндокринологии терапевтического факультета, Москва	Эндокринологи	20.12–25.12	1 нед
Почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа терапевтического факультета, Москва	Нефрологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), педиатры, урологи, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, гериатры, эндокринологи, кардиологи, гематологи, инфекционисты	13.12–25.12	2 нед
Хронические заболевания и некоторые состояния, сочетанные с туберкулезом. Выявление туберкулеза в группах риска	РМАНПО, кафедра фтизиатрии терапевтического факультета, Москва	Фтизиатры, инфекционисты, терапевты, хирурги, клинические фармакологи, онкологи, рентгенологи, педиатры, пульмонологи, кардиологи, акушеры-гинекологи, урологи, гастроэнтерологи, ревматологи, эндокринологи, неврологи, врачи общей практики	15.12–21.12	1 нед
Мультидисциплинарный подход в реабилитации пациентов наркологического профиля	РМАНПО, кафедра наркологии терапевтического факультета, Москва	Неркологи, психотерапевты	13.12–25.12	2 нед
Вирусные и бактериальные оппортунистические инфекции	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты, врачи общей практики (семейные врачи), гастроэнтерологи, аллергологи-иммунологи, нефрологи, гематологи, онкологи	09.12–24.12	2 нед
Терапия	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	29.11–24.12	1 мес
Неврология	МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	29.11–24.12	1 мес