

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 3 2022



ENDOCRINOLOGY

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

• Анализ эпидемиологических показателей заболеваний щитовидной железы в Саратовской области • Сахарный диабет и рак — аверс и реверс • Частота алекситимии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа • Возраст-ассоциированные заболевания и менопаузальная гормональная терапия

• Алкоголь-индуцированные изменения фактора роста эндотелия сосудов • Особенности ведения кардиологических пациентов во время пандемии • Коронавирусная инфекция у больного с инфарктом миокарда • Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2

Страничка педиатра

• Профилактика ожирения и избыточной массы тела у детей раннего возраста

Актуальная тема

• Особенности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии • Современные особенности терапии острых бронхитов • Инновационный препарат для лечения респираторных инфекций • Место корректоров метаболизма в терапии постковидного синдрома • Анализ развития гипоксии плода как осложнения беременности и родов • Экология эрозии шейки матки женского населения в сельской местности Республики Дагестан

Событие

• Лечебное питание как одно из важнейших звеньев терапии инсульта и его осложнений

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



9 771560 517000

22003

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479

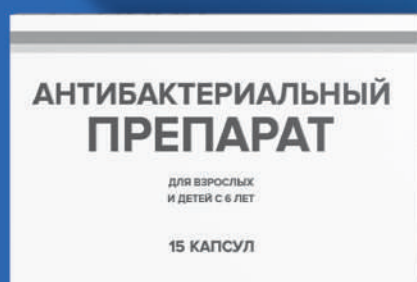
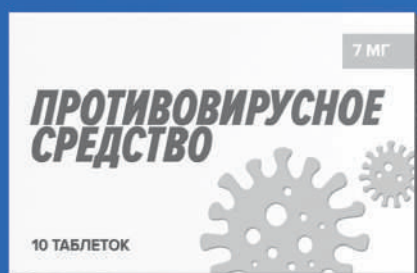
Каталог ФГУП «Почта России» П1642

БЕСПОЩАДЕН К ВИРУСАМ БЕЗЖАЛОСТЕН К ОСЛОЖНЕНИЯМ

X2

ДЕЙСТВИЯ:

ПРОТИВОВИРУСНОЕ
И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ



Усиленная защита
от осложнений
для снижения риска
ухудшения течения
заболевания^{1,2}



Способствует сокращению
продолжительности
заболевания
в среднем
до 4-х дней¹



Можно применять
на любом этапе
ОРВИ, даже
при запоздалом
начале лечения^{1,2}

¹Терапевтический Архив, № 1, 2022 г. ²Инструкция по медицинскому применению.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РЕКЛАМА



Дорогие коллеги!

По-прежнему одной из основных тем на повестке дня остается COVID-19. Правда, уже не острая фаза заболевания, а последствия для организма в целом. В этом номере мы много внимания уделили влиянию перенесенной инфекции на сердечно-сосудистую систему. Сейчас постковидный синдром во всех его проявлениях активно изучают ученые всего мира, и наши исследователи также вносят свой вклад в эту работу.

*С уважением, главный редактор
Елена Ольгертовна Гируцкая*

Medical Journal Лечащий Врач 16+

Издается с 1998 года

ТОМ 25 № 3 2022

ПРИГЛАШЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА Евгений Евгеньевич Аверин, д. м. н., начальник научно-образовательного центра ЦКБ РАН, член-корреспондент Российской академии естественных наук

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремouxов, 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», 2022

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 — 17.03.2022 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»

603104, 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

Has been published since 1998

VOL. 25 № 3 2022

GUEST EDITOR OF THE ISSUE Evgeniy Evgenievich Averin, Dr. of Sci (Med), Head of the Scientific and Educational Center of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,

Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtykova

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 AUN 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

© 2022 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

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

Certificate of Registration of Print Media № FC77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 17.03.2022

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, Krasnoezvezdnaya, Nizhnii Novgorod, 603104

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 25 № 3 2022

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

Новости

News

Эндокринология

Endocrinology



8 Достижения, события, факты

8 Achievements, developments, facts

10 Анализ эпидемиологических показателей заболеваний щитовидной железы в Саратовской области за 2009 и 2018 годы/ В. Г. Чобитко, О. В. Максимова, А. В. Фролова

10 Analysis of epidemiological characteristics of thyroid diseases in Saratov region in 2009 and 2018/ V. G. Chobitko, O. V. Maksimova, A. V. Frolova

15 Сахарный диабет и рак — аверс и реверс/ Л. Ю. Моргунов

15 Diabetes and cancer — obvers and reverse/ L. Yu. Morgunov

22 Частота алекситимии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и их сочетанием/ И. Е. Сапожникова

22 Occurrence of alexithymia in patients with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and their combination/ I. E. Sapozhnikova

27 Возраст-ассоциированные заболевания и менопаузальная гормональная терапия — фокус на прогестагены/ Е. Н. Карева

27 Age-related diseases and MHT — focus on progestogens/ E. N. Kareva

34 Алкоголь-индуцированные изменения фактора роста эндотелия сосудов и электрическая негомогенность миокарда у лиц молодого возраста/ П. В. Белогубов, В. И. Рузов, В. В. Скворцов, С. Г. Трефилов, В. Д. Шевченко, Е. И. Егоров

34 Alcohol-induced changes in the serum of vascular endothelial growth factor and electrical inhomogeneity of the myocardium in young patients/ P. V. Belogubov, V. I. Ruzov, V. V. Skvortsov, S. G. Trefilov, V. D. Shevchenko, E. I. Yegorov

40 Особенности ведения кардиологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19/ Ю. Н. Панина, В. И. Вишневский

40 Features of management of cardiac patients during the pandemic of coronavirus infection COVID-19/ Yu. N. Panina, V. I. Vishnevsky

44 Повторное заболевание новой коронавирусной инфекцией у больного с инфарктом миокарда: клинический случай/ Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова

44 Re-illness with a new coronavirus infection in a patient with myocardial infarction: a clinical case/ G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova

Кардиология

Cardiology



ПИКАМИЛОН®

Улучшает функциональное состояние головного мозга



3 Удобные формы
для подбора оптимального
курса терапии

Свойства препарата:



Улучшает память
и уменьшает головную
боль



Улучшает мозговое
кровообращение



Повышает физическую
и умственную
работоспособность



Нормализует метаболизм
в тканях головного мозга



Расширяет сосуды головного
мозга, ингибирует агрегацию
тромбоцитов



Способствует восстановлению
центральных двигательных
и речевых нарушений*



Добро
пожаловать на
Пикамилон.рф

phs Фармстандарт

Инструкция по медицинскому применению препарата Пикамилон

*Инструкция по медицинскому применению препарата Пикамилон (раствор для в/в и в/м введения)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Страничка педиатра
Pediatrician's page

Актуальная тема
Topical theme

Событие
Event

Alma mater

- 49 Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме/ А. А. Старичкова, О. В. Цыганкова, Л. Д. Хидирова, А. А. Старичков, П. И. Литвиненко
- 49 Cardiometabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome/ A. A. Starichkova, O. V. Tsygankova, L. D. Khidirova, A. A. Starichkov, P. I. Litvinenko
- 59 Профилактика ожирения и избыточной массы тела у детей раннего возраста/ Е. А. Писарева
- 59 Prevention of obesity and overweight in young children/ E. A. Pisareva
- 64 Особенности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19/ Е. Г. Демьяновская, А. С. Васильев, В. И. Шмырев
- 64 Features of therapy of patients with chronic cerebral ischemia and neurodegenerative diseases during the COVID-19 pandemic/ E. G. Demyanovskaya, A. S. Vasiliev, V. I. Shmyrev
- 70 Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов/ Д. С. Суханов, В. С. Марьюшкина, Д. Ю. Азовцев
- 70 Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs/ D. S. Sukhanov, V. S. Maryushkina, D. Yu. Azovtsev
- 76 Инновационный препарат для лечения респираторных инфекций/ В. А. Петров
- 76 An innovative drug for the treatment of respiratory infections/ V. A. Petrov
- 80 COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом/ Г. А. Барышникова, С. А. Чорбинская, Т. А. Зимина, И. И. Степанова, Н. А. Кудрявцева
- 80 COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome/ G. A. Baryshnikova, S. A. Chorbinskaya, T. A. Zimina, I. I. Stepanova, N. A. Kudryavtseva
- 88 Анализ развития гипоксии плода как частого осложнения беременности и родов/ Е. В. Семелева, О. А. Смирнова, Е. А. Миронова
- 88 Analysis of development of fetal hypoxia as a common complication of pregnancy and labor/ E. V. Semeleva, O. A. Smirnova, E. A. Mironova
- 94 Экология эрозии шейки матки женского населения сельской местности Республики Дагестан/ У. А. Магомедова
- 94 Ecology of cervical erosion of the female population of rural areas of the Republic of Dagestan/ A. Magomedova
- 99 Лечебное питание как одно из важнейших звеньев терапии инсульта и его осложнений/ И. В. Ковалёва, Т. В. Новикова
- 99 Therapeutic nutrition as one of the most important links in the treatment of stroke and other severe conditions/ I. V. Kovaleva, T. V. Novikova
- 104 Последипломное образование
- 104 Postgraduate education

ПОКАЗАНИЯ^{1*}:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции нижних дыхательных путей
- инфекции мочеполовых путей, вызванные *Chlamydia trachomatis* (уретрит, цервицит)
- инфекции кожи и мягких тканей
- начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) - мигрирующая эритема (*erythema migrans*)

Способ применения^{1*}



или



Таблетку проглатывают целиком, запивая стаканом воды

Растворить таблетку в воде, минимум 50 мл



Тщательно размешать перед употреблением



Необходимо принять сразу после приготовления

АЗИТРОМИЦИН ЭКСПРЕСС

ФОРМА ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК:



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- Может назначаться людям с затрудненным глотанием
- Приятный фруктовый вкус и аромат¹



БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- Минимальное воздействие на микрофлору кишечника²

АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ ЭКСПРЕСС:



* Полная информация о показаниях, противопоказаниях и способе применения содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению Азитромицин ЭКСПРЕСС от 17.11.2020.
2. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань «Аспекты эффективности антибиотиков» - Справочник поликлинического врача №6 2014.

РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДОПУСКАЕТСЯ СТРОГО ПО НАЗНАЧЕНИЮ СПЕЦИАЛИСТА. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГУЗ 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 аллергологии 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 СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
С. В. Бельмер, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. А. Бокова, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)
Н. В. Болотова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии 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. В. Друк, 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-ВНИ (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 ФГАУ НМИЦ 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 аллергологии 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. Шеврыгина 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. Кохир, 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)
Д. Ш. Мачарадзе, д. м. н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (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)

С. Н. Мехтиев, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
О. Н. Минущкин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
А. М. Мкртумян, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диabetологии 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО 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. Нецаева, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
А. А. Новик, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
С. 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 аллергологии 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. Свистушкин, д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
А. И. Синоплинников, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
В. И. Скорцова, 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 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
В. М. Студеникин, д. м. н., профессор, академик РАН и МАЕ, ООО НПЦМЦ «Дрим Клиник» (Москва, Россия)
Ю. Л. Солдатский (Москва), д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ (Москва, Россия)
Л. Г. Турбина, д. м. н., профессор кафедры неврологии ФУВ ГУЗ 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. Чичасова, 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. Школьник, 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)
Л. А. Щелпагина, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГУЗ 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. Ющук, 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 Раттерского 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. Vladimirovsky 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. Geppe, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, 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. Zhetikova, 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. Shervygin, 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. Kolkhir, 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)

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)

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)

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, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (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. Vladimirovsky 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. Vladimirovsky 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. Традиционно начинаем с коронавирусной повестки.

Последние данные эпидемиологов Королевского колледжа Лондона указывают на то, что в возрастной группе 60-69 лет риск тяжелой инфекции и госпитализации при омикроне на 75% (!) ниже в сравнении с дельтой, хотя для детей этот риск практически не отличается. Другая работа позволила «увидеть» омикрон своими глазами — исследователи из университета Британской Колумбии впервые в мире провели структурный анализ молекул спайк-белка омикрона (именно эта часть вируса ответственна за инфицирование клеток). Им удалось показать, что вариант омикрон насчитывает беспрецедентное количество мутаций этого белка — около 37, что в среднем в 3-5 раз больше, чем у предыдущих штаммов. Обнаруженные на молекулярном уровне свойства омикрона — усиление аффинности и способность к уклонению от антител — по всей видимости, сыграли решающую роль в распространении этого штамма. В другой части эксперимента было продемонстрировано, что омикрон «научился» более эффективно уклоняться от антител. Но эта способность была менее характерна в контексте вакцинного иммунитета, что указывает на то, что вакцинация остается единственной эффективной мерой борьбы с вирусом. Среди новостей по поводу ковида также стоит отметить заявление ВОЗ о том, что запрет международных перемещений представляется неэффективной мерой, продолжающей вносить вклад в экономический и социальный стресс. Также ВОЗ не рекомендует вводить требования по вакцинации в качестве единственной меры, открывающей доступ в страну, ссылаясь на выраженное неравенство в снабжении разных стран вакцинами. Требования по комплексу мер, включающих ПЦР-тестирование и карантин, необходимо рассматривать в контексте и при необходимости корректировать.



О научно-практических мероприятиях.

На портале «Лечащего врача» публикуются репортажи с крупных и значимых событий — медицинских конференций, круглых столов и т. д. Среди последних наиболее важных событий следует отметить: конференцию RUSSCO «Меланома», где специалисты-онкологи рассмотрели важнейшие вопросы, касающиеся новых методов диагностики и лечения меланомы; пресс-конференцию «Редкие правила. Обеспечение помощи орфанным пациентам», где эксперты обсудили практические шаги, необходимые для повышения эффективности системы обеспечения орфанных пациентов и ответили на вопрос — почему постановка диагноза пациенту с редким заболеванием может занимать годы; а также краткий обзор с тематического круглого стола «Практические аспекты профилактики и лечения гриппа в новых реалиях COVID», проведенный Российским научным медицинским обществом терапевтов.



О плохих привычках.

Широко распространенное мнение о том, что употребление алкоголя в небольших количествах положительно влияет на здоровье сердечно-сосудистой системы, активно поддерживалось последние 30 лет рядом исследователей, алкогольной индустрией и медиа. Однако данная позиция не поддерживается Всемирной федерацией сердца, в связи с чем была выпущена специальная брошюра, в которой представлена основная информация, доказательная база и заключения по теме вреда алкоголя. В резюме указывается, что употребление алкоголя влияет на риск развития большинства распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. артериальной гипертензии, кардиомиопатии, фибрилляции предсердий и инсульта. Второй крупнейшей проблеме — курению — в частности, вопросу о том, помогают ли системы нагревания табака (СНТ) бросить курить, посвящен анализ авторитетной организации *Cochrane*. Исследователи рассмотрели целый ряд вопросов: насколько СНТ могут помочь бросить курить, связано ли это с побочными эффектами, а также повлияло ли появление этих устройств на общее число курящих и продажи сигарет. Авторы нового исследования из журнала *Neurology* изучили влияние хронического воздействия формалина в рабочих условиях на когнитивные функции (в предыдущих работах эффект формальдегида на нервную систему изучался преимущественно в экспериментах на животных, однако иссле-

дованиям с людьми посвящено сравнительно небольшое количество работ). Результаты исследования призывают к введению дополнительных мер по ограничению работы с формалином.



И о хороших привычках.

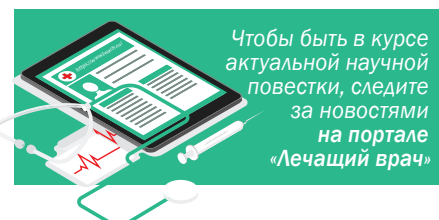
Пандемия коронавирусной инфекции привела к огромным нагрузкам на первичное звено здравоохранения, однако регулярное наблюдение пациентов с деменцией у врача общей практики связано с весомыми преимуществами в клинических исходах и должно стимулироваться регуляторами здравоохранения. К такому выводу пришли авторы статьи, опубликованной в *British Journal of General Practice* (BJGP), — согласно полученным данным, пациенты с деменцией, которые наблюдаются у одного и того же врача общей практики, имеют меньше осложнений и им реже требуется госпитализация. Другая хорошая привычка касается диетологии — интервальное голодание как метод снижения веса набрало высокую популярность в последние годы. Это уникальный диетологический метод, предполагающий периоды нормального режима питания, прерываемые периодами голодания. Опубликованные в *JAMA Network* данные поддерживают роль интервального голодания, особенно альтернативной методики голодания через день, в качестве метода снижения веса для взрослых с ожирением или избыточной массой тела.



О мутациях.

Ученые из Университета Калифорнии и Института Макса Планка бросили вызов тезису теории эволюции о том, что мутации случайны. «Мы всегда считали, что мутации происходят случайным образом», — пишет ведущий автор исследования Грэй Монро. «Но оказалось, что этот процесс очень даже неслучайный и более того — устроен таким образом, что идет на пользу жизнедеятельности растений. Это принципиально меняет новое представление о мутационных изменениях». Открытие позволит улучшить процесс культивирования растений и дает основания для разработки аналогичных механизмов в контексте человеческого генома.

Подготовил Илья Левашов



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

157 Тропонин-I, высокочувствительный *

* «высокочувствительный» (применительно к тропонину) – аналитическая характеристика современных тест-систем определения сердечного тропонина. Тест-системы позволяют с достаточной точностью количественно измерить даже крайне низкий уровень тропонина в сыворотке крови.

Метод определения

Хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах (технология Architect, Abbott)

* Nota Bene - обратите внимание



Рекомендованный тест для диагностики острого инфаркта миокарда¹.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2015 г. № 404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)»

Вспомогательный фактор в стратификации кардиориска стабильных амбулаторных пациентов².

² Sigurdardottir F. D. et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study) //The American journal of cardiology. 2018; 121(8):949-955. / Сигурдардоттир Ф. Д. и др. Относительное прогностическое значение сердечного тропонина I и С-реактивного белка в общей популяции (из исследования Норд-Трёнделаг (медицинский факультет Норвежского университета науки и технологий))// Американский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 121. – №. 8. – С. 949-955.

Рекомендован в числе лабораторных тестов для диагностики и оценки степени тяжести осложнений COVID-19 (повышение тропонина часто коррелирует с неблагоприятным прогнозом)³.

³ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)», утв. Минздравом России.



Реклама

Подробная информация об условиях сотрудничества, видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, адресах медицинских офисов размещена на сайте invitro.ru

Анализ эпидемиологических показателей заболеваний щитовидной железы в Саратовской области за 2009 и 2018 годы

В. Г. Чобитько¹, ORCID: 0000-0003-4872-2961, viktoriach52@mail.ru

О. В. Максимова¹, ORCID: 0000-0002-3294-5717, maks.53@mail.ru

А. В. Фролова², ORCID: 0000-0003-3003-6883, arinaf64@rambler.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

² Государственное учреждение здравоохранения Саратовская городская поликлиника № 20; 410018, Россия, Саратов, ул. Усть-Курдюмская, 3

Резюме. По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время в условиях природного йододефицита проживают около 2 млрд человек, а йододефицитные заболевания отнесены к наиболее распространенным неинфекционным болезням человека. Практически на всей территории России имеется дефицит йода различной степени тяжести, в том числе и в Саратовской области, которая относится к зоне умеренного йодного дефицита. Проведен анализ общей распространенности и заболеваемости тиреоидной патологии в Саратовской области за 2009 и 2018 гг. по данным формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» с использованием официальных сведений о численности населения обоих полов в возрасте от 18 до 76 лет. Эпидемиологические показатели по Саратовской области в 2018 г. не отличались от показателей 2009 г. Анализ статистических показателей по отдельным заболеваниям щитовидной железы выявил за прошедшие 10 лет уменьшение распространенности зоба с $28,02 \pm 6,73$ до $18,66 \pm 5,68$ ($p < 0,05$), а также заболеваемости зобом с $1,70 \pm 0,35$ до $0,88 \pm 0,17$ ($p < 0,05$) и увеличение аналогичных статистических показателей по гипотиреозу. При анализе эпидемиологических показателей по различным районам Саратовской области за 2009 г. были выделены 9 районов (Саратовский, Ивантеевский, Энгельсский, Озинский, Новобурасский, Турковский, Дергачевский, Калининский, Петровский), где распространенность зоба была наиболее высокой. Самые высокие эпидемиологические показатели из 9 анализируемых районов и в 2009, и в 2018 г. наблюдались в Калининском и Петровском районах, однако и здесь отмечена тенденция к их снижению. В целях выяснения информированности жителей по вопросам йодного дефицита, рассматриваемого в настоящее время в качестве ведущей причины эндемического зоба, проведено анкетирование жителей перечисленных районов. Информированность жителей Саратовской области о наличии проблемы йододефицита в Российской Федерации составляет 72%, основным источником которой у 70,7% опрошенных являются телевизионные и интернет-ресурсы. Эпизодически профилактику йододефицита проводят 46% опрошенных, из них 36% используют йодированную соль или продукты, богатые йодом, 10% – препараты йода.

Ключевые слова: дефицит йода, йодированная соль, щитовидная железа, диффузный эутиреоидный зоб, профилактика йододефицита.

Для цитирования: Чобитько В. Г., Максимова О. В., Фролова А. В. Анализ эпидемиологических показателей заболеваний щитовидной железы в Саратовской области за 2009 и 2018 годы // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 10-14. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.001

Analysis of epidemiological characteristics of thyroid diseases in Saratov region in 2009 and 2018

Viktoriya G. Chobitko¹, ORCID: 0000-0003-4872-2961, viktoriach52@mail.ru

Olga V. Maksimova¹, ORCID: 0000-0002-3294-5717, maks.53@mail.ru

Arina V. Frolova², ORCID: 0000-0003-3003-6883, arinaf64@rambler.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya Street, Saratov, 410012, Russia

² State healthcare Institution Saratov City Polyclinic No. 20; 3 Ust'-Kurdyumskaya Str., Saratov, 410018, Russia

Abstract. According to the World Health Organization, about 2 billion people currently live in conditions of natural iodine deficiency, and iodine deficiency diseases are classified as the most common non-communicable human diseases. Almost throughout Russia there is an iodine deficiency of varying severity, including the Saratov region, which belongs to the zone of moderate iodine deficiency. We have analyzed the general incidence and morbidity rate of thyroid diseases in Saratov region based on the data gathered during the federal statistics survey No. 12 «Information on diseases diagnosed in patients residing within the hospital service area» conducted in the years 2009 and 2018; said survey used official population data for people of both sexes within the age range of 18 to 76. According to the survey, the epidemiological characteristics for Saratov region of 2018 had no significant discrepancies from the parameters established in 2009. Analysis of statistical parameters for specific thyroid diseases has shown that over the last ten years the incidence rate of goiter decreased from $26,02 \pm 4,7$ to $16,66 \pm 4,68$ ($p < 0.05$), while the morbidity rate of goiter also decreased from $1,7 \pm 0,35$ to $0,41 \pm 0,1$ ($p < 0,05$); the similar statistical parameters of thyroid insufficiency increased over the same period. According to the results of analysis of epidemiological parameters of various territories of Saratov region, in 2009 there were nine territories (Saratov, Ivanteevka, Engels, Ozinki, Novye Burasy, Turki, Dergachevo, Kalininsk and Petrovsk territories) with the greatest goiter incidence rate. Both in 2009 and in 2018, the highest values of epidemiological parameters were observed for Kalininsk and Petrovsk territories, however, the general decreasing trend was observed even there. In order to evaluate the population awareness of iodine deficiency problems (as currently, it is regarded as a primary cause of goiter), we have carried out a survey (questionnaire) among the population of the nine territories mentioned above. The awareness of population of Saratov region of iodine deficiency problems in Russian Federation is 72%; the primary sources of information among 70,7% of respondents are television programs and websites. 46% of respondents take regular preventive measures against iodine deficiency with 36% using iodinated salt or iodine-rich food and 10% taking their iodine supplements via medicine.

Keywords: iodine deficiency, iodinated salt, thyroid gland, diffuse euthyroid goiter, prevention of iodine deficiency.

For citation: Chobitko V. G., Maksimova O. V., Frolova A. V. Analysis of epidemiological characteristics of thyroid diseases in Saratov region in 2009 and 2018 // *Lechaschi Vrach.* 2022; 3 (25): 10-14. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.001

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены во всем мире. Приведенный в литературе анализ структуры заболеваний ЩЖ показал, что на долю диффузного нетоксического зоба ведущей причиной которого является дефицит йода, приходится до 50% случаев всей тиреоидной патологии, на долю диффузного токсического зоба — 1-2%, аутоиммунного тиреоидита — 5%, узловых форм зоба — 1-2%, рака ЩЖ — 0,2% [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время в условиях природного йододефицита проживают около 2 млрд человек, а йододефицитные заболевания (ЙДЗ) отнесены к наиболее распространенным неинфекционным болезням человека [2]. Практически на всей территории России имеется дефицит йода различной степени тяжести, в том числе и в Саратовской области, которая относится к зоне умеренного йодного дефицита. В пользу последнего свидетельствуют выявление уровня тиреотропного гормона выше 5 мЕД/л в крови у 37,5% новорожденных, низкая медиана йодурии — 38,5 мкг/л и высокая частота зоба по данным ультразвукового исследования (УЗИ) — 25,8% у школьников допубертатного возраста [3, 4]. Пониженная обеспеченность йодом населения Саратовской области обусловлена тем, что в плодородной почве и растительности нашего региона содержание йода снижено, потребление морской рыбы и морепродуктов населением недостаточно, а массовая йодная профилактика в России до настоящего времени не внедрена.

Самым частым проявлением ЙДЗ является диффузный эутиреоидный (эндемический) зоб, который, в свою очередь, рассматривается в качестве predisposing фактора для развития узлового и многоузлового коллоидного

зоба. Результатом длительного существования последнего в условиях сохраняющегося йодного дефицита может явиться формирование функциональной автономии, декомпенсация которой особенно опасна в пожилом и старческом возрасте. Кроме того, нехватка йода повышает риск осложнений беременности и может стать причиной выкидыша, мертворождения, спровоцировать врожденные аномалии плода, кретинизм, неонатальный гипотиреоз, задержку психомоторного и физического развития [5, 6]. При этом все ЙДЗ могут быть предотвращены своевременным назначением йода, суточная потребность в котором взрослого человека составляет 150-200 мкг, что

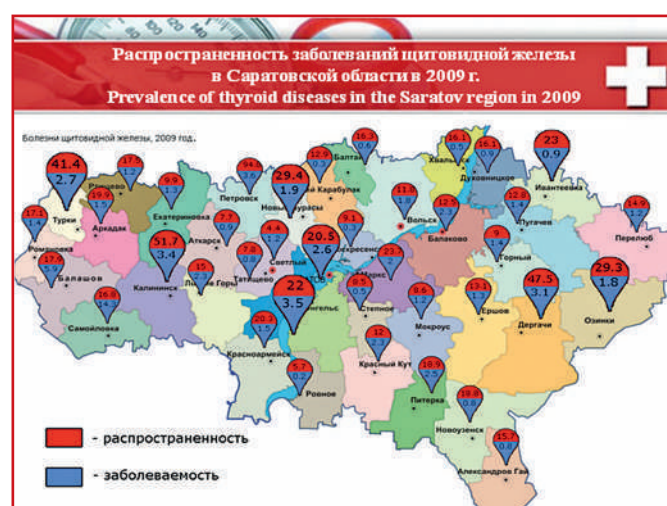


Рис. Распространенность заболеваний щитовидной железы в Саратовской области в 2009 г. [составлено авторами] / Prevalence of thyroid diseases in the Saratov region in 2009 [compiled by the authors]

Таблица 1

Распространенность и заболеваемость тиреоидной патологией в Саратовской области в 2009 и 2018 гг. [таблица составлена авторами] / Prevalence and incidence of thyroid pathology in the Saratov region in 2009 and 2018 [table compiled by the authors]

Патология ЩЖ	Распространенность			Заболеваемость		
	2009 г.	2018 г.		2009 г.	2018 г.	
Все заболевания ЩЖ	36,24 ± 4,51	37,05 ± 6,21	p > 0,05	2,48 ± 0,34	2,55 ± 0,32	p > 0,05
Гипотиреоз	2,38 ± 0,27	4,50 ± 0,71	p < 0,05	0,18 ± 0,03	0,97 ± 0,07	p < 0,05
Тиреотоксикоз	2,01 ± 0,27	2,26 ± 0,37	p > 0,05	0,23 ± 0,04	0,17 ± 0,03	p > 0,05
Зоб	28,02 ± 6,73	18,66 ± 5,68	p < 0,05	1,70 ± 0,35	0,88 ± 0,17	p < 0,05

легко достигается введением в пищевой рацион йодированной соли или назначением физиологических доз препаратов йодида калия [7]. Фактическое потребление йода в нашей стране составляет 40-80 мкг/сутки, что в 3 раза ниже потребности [8]. Это диктует необходимость проведения массовой йодной профилактики на территории РФ.

Целью данного исследования было изучить динамику некоторых эпидемиологических показателей заболеваний ЩЖ в Саратовской области за 10 лет (с 2009 по 2018 гг.) и проанализировать причины изменений.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ динамики распространенности (отношение абсолютного числа случаев заболевания к численности населения, умноженное на 1000 человек) и заболеваемости (отношение абсолютного числа случаев впервые выявленного заболевания к численности населения, умноженное на 1000 человек) тиреоидной патологией в Саратовской области за 2009 и 2018 гг. Расчет эпидемиологических показателей осуществлялся на основании данных, представленных в форме № 12 федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» с использованием официальных сведений о численности населения обоих полов в возрасте от 18 до 76 лет. Средний возраст населения составил 58 лет [34; 65].

Проанализированы распространенность и заболеваемость тиреоидной патологией в районах Саратовской области, после чего в районах с наиболее высокими показателями проведено анкетирование 150 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет, средний возраст — 55 лет [31; 64] для оценки информированности населения о ЙДЗ и методах профилактики йододефицита. В использованных анкетах содержались вопросы о наличии у пациентов заболеваний ЩЖ, длительности проживания в данной местности, возможных причинах недостаточности йода у населения Саратовской области, источниках поступления йода в организм человека, симптомах йододефицита, методах профилактики, в том числе использовании йодированной соли в повседневной жизни.

Статистический анализ проведен в программе Microsoft Excel 2010.

Таблица 2

Распространенность и заболеваемость эндемическим зобом на 1000 населения в районах Саратовской области в 2009 и 2018 гг. [таблица составлена авторами] / Prevalence and incidence of endemic goiter per 1000 population in the regions of the Saratov region in 2009 and 2018 [table compiled by the authors]

Районы Саратовской области	Распространенность		Заболеваемость	
	2009 г.	2018 г.	2009 г.	2018 г.
Саратовский	13,3	1,3	1,7	0,1
Ивантеевский	14,2	1,1	0,4	0
Энгельсский	16,8	13,2	2,0	1,0
Озинский	21,2	16,8	0,6	0,4
Новобурасский	23,9	19,8	1,2	0,2
Турковский	29,6	14,4	1,7	0,5
Дергачевский	41,7	35,8	2,6	1,4
Калининский	46,8	30,9	2,5	0,6
Петровский	54,2	44,5	2,6	2,0

Результаты

Показатели распространенности и заболеваемости тиреоидной патологией в Саратовской области за 2009 и 2018 гг. представлены на рис. и в табл. 1. Распространенность всех заболеваний ЩЖ в Саратовской области в 2009 г. составила 36,24 ± 4,51, заболеваемость — 2,48 ± 0,34. Наиболее часто на территории Саратовской области в 2009 г. регистрировался зоб (согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра суммарно E01.0-2 — эндемический зоб и E04 — другие формы нетоксического зоба), его распространенность и заболеваемость им составили 28,02 ± 6,73 и 1,70 ± 0,35 соответственно. Распространенность гипотиреоза и тиреотоксикоза в 2009 г. в области статистически не различалась (2,38 ± 0,27 vs 2,01 ± 0,27, p > 0,05), равно как и заболеваемость (0,188 ± 0,03 vs 0,23 ± 0,04, p > 0,05).

В 2018 г. общая распространенность и заболеваемость тиреоидной патологией не отличались от показателей 2009 г. и составили соответственно 37,05 ± 6,21 и 2,55 ± 0,32 (табл. 1). Анализ статистических показателей по отдельным заболеваниям ЩЖ показал произошедшее за десять лет уменьшение распространенности и заболеваемости зобом и увеличение аналогичных статистических показателей

по гипотиреозу. Так, распространенность зоба за анализируемый период в Саратовской области снизилась с $28,02 \pm 6,73$ в 2009 г. до $18,66 \pm 5,68$ в 2018 г. ($p < 0,05$), заболеваемость — с $1,70 \pm 0,35$ до $0,88 \pm 0,17$ ($p < 0,05$). Распространенность гипотиреоза увеличилась с $2,38 \pm 0,27$ в 2009 г. до $4,50 \pm 0,71$ в 2018 г. ($p < 0,05$), заболеваемость — с $0,19 \pm 0,03$ до $0,97 \pm 0,07$, $p < 0,05$. Достоверных различий в распространенности и заболеваемости тиреотоксикозом за истекший период не обнаружено.

При анализе эпидемиологических показателей по различным районам Саратовской области за 2009 г. были выделены 9 районов (Саратовский, Ивантеевский, Энгельсский, Озинский, Новобурасский, Турковский, Дергачевский, Калининский и Петровский), в которых тиреоидная патология регистрировалась наиболее часто. Так, распространенность заболеваний ЩЖ в перечисленных районах составила $42,62 \pm 8,21$ vs $14,42 \pm 5,12$ в остальных районах области ($p < 0,05$); заболеваемость — $2,91 \pm 0,32$ vs $1,23 \pm 0,41$ ($p < 0,05$) соответственно. В перечисленных районах обращала на себя внимание высокая распространенность зоба, особенно высокие статистические показатели по нему отмечены в Калининском и Петровском районах (табл. 2).

За истекшие 10 лет (с 2009 по 2018 гг.), по данным статистических показателей медицинской службы районов (форма № 12), самые высокие эпидемиологические показатели из 9 анализируемых районов и в 2009, и в 2018 гг. наблюдались в Калининском и Петровском, однако и здесь отмечена тенденция к их снижению. Поскольку население Саратовской области, как было указано выше, проживает в регионе йододефицита, рассматриваемого до настоящего времени в качестве ведущей причины зоба, в целях выяснения информированности жителей по вопросам йодного дефицита проведено анкетирование жителей перечисленных выше девяти районов.

В ходе проведенного опроса установлено, что заболевания щитовидной железы имели 26% респондентов. По поводу зоба наблюдались 73% опрошенных, 19% были прооперированы по поводу узлов ЩЖ, у 8% пациентов имелся первичный гипотиреоз. Наиболее часто тиреоидная патология встречалась у женщин и в возрастных группах от 26 до 35 лет, от 46 до 60 лет и старше 60 лет.

Среди опрошенных 72% знали о существовании проблемы йододефицита в РФ, наиболее осведомлены были пациенты в группах от 18 до 25 лет, от 36 до 45 лет и старше 60 лет, основными источниками информации являлись телевидение (36%) и интернет (34,7%), остальные (29,3%) источник информации указать не смогли.

В анкете также содержались вопросы, уточняющие наличие знаний по некоторым аспектам ЙДЗ. Далеко не все опрошенные были осведомлены о роли йода в организме человека, в частности о том, что йод требуется для функционирования ЩЖ, знали лишь 59% анкетированных. По мнению 45,3% респондентов, причиной йодной недо-

статочности является дефицит микроэлемента в воздухе, 16,7% — в продуктах питания, 38% затруднились ответить.

Большая часть (70%) анкетированных знали, что дефицит йода негативно влияет на здоровье человека и приводит к развитию различных заболеваний, однако назвать их затруднялись.

Три четверти опрошенных были убеждены, что дефицит йода можно предупредить, 82,7% из них отметили, что средства профилактики ЙДЗ существуют и доступны каждому, однако на вопрос «Стараетесь ли в повседневной жизни предпринимать меры профилактики йододефицитных заболеваний?» половина респондентов (54%) ответили, что даже не задумывались об этом. Остальные опрошенные (46%) с профилактической целью эпизодически употребляли йодированную соль или продукты, богатые йодом (36%), либо препараты йода (10%). Такое низкое потребление йодированной соли может быть связано с недостаточной информированностью населения о мерах профилактики йододефицита, поскольку только четверть опрошенных считали, что данная тактика может устранить йододефицит, треть респондентов были убеждены в обратном, а 42% вообще не задумывались о необходимости проведения йодной профилактики. Следовательно, обнаруженное снижение распространенности и заболеваемости зобом в Саратовской области нельзя объяснить улучшением информированности населения о вреде йододефицита для здоровья человека и более широким проведением профилактики йододефицита, тем более что по данным литературных источников потребление йода среднестатистическим жителем России в 3 раза меньше установленной нормы [8].

Складывается впечатление, что регистрируемые эпидемиологические показатели по зобу не соответствуют показателям фактическим. Данное предположение совпадает с мнением сотрудников Эндокринологического научного центра о том, что фактическая распространенность зоба в России более чем в 10 раз превышает регистрируемую [9]. Последнее можно объяснить ослаблением профилактической направленности медицины в России, произошедшим в последние десятилетия. Еще одной возможной причиной снижения выявления зоба среди населения Саратовской области является отсутствие своевременной диагностики данной патологии в связи с недостаточной укомплектованностью эндокринологами медицинской службы, наблюдавшейся в 2018 г. в некоторых районах Саратовской области. В медицинских учреждениях Калининского и Петровского районов укомплектованность штатов эндокринологов была полной, что, вероятно, и объясняет зарегистрированные высокие эпидемиологические показатели по зобу.

Выводы

1. Динамика распространенности и заболеваемости тиреоидной патологией в Саратовской области с 2009 по 2018 г. по данным формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистри-

стрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» не зарегистрирована.

2. За анализируемые 10 лет отмечено снижение распространенности и заболеваемости зобом населения Саратовской области и повышение распространенности и заболеваемости гипотиреозом.

3. Информированность жителей Саратовской области о наличии проблемы йододефицита в РФ составляет 72%, основным ее источником у 70,7% опрошенных служат телевизионные и интернет-ресурсы.

4. По данным анкетирования населения, проживающего в районах Саратовской области с наиболее высоким распространением зоба, эпизодически профилактику йододефицита проводят 46% опрошенных, из них 36% используют йодированную соль или продукты, богатые йодом, 10% – препараты йода.

5. На территории Саратовской области необходимо проведение обязательной массовой профилактики йодной недостаточности. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Терещенко Я. В., Ровда Ю. И., Зинчук С. Ф. К проблеме патологии щитовидной железы у детей Кузбасса // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2001; 6-7 (5-6): 49-50.
[Tereshchenko Ya. V., Rovda Yu. I., Zinchuk S. F. To the problem of thyroid pathology in children of Kuzbass // *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2001; 6-7 (5-6): 49-50.]
2. Краснов М. В., Краснов В. М., Будылина М. В. Проблема йодного дефицита на территории Чувашской Республики // *Actamedica Eurasica*. 2015; 3: 23-24.
[Krasnov M. V., Krasnov V. M., Budylina M. V. The problem of iodine deficiency in the territory of the Chuvash Republic // *Actamedica Eurasica*. 2015; 3: 23-24.]
3. Болотова Н. В. Эндемический зоб у детей (этиология, клиника, прогноз): дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1995.
[Bolotova N. V. Endemic goiter in children (etiology, clinical presentation, prognosis): dissertation of the candidate of medical sciences. Saratov, 1995.]
4. Курмачёва Н. А. Профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни (медико-социальные аспекты): дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
[Kurmachyova N. A. Prevention of iodine deficiency in children of the first year of life (medical and social aspects): dissertation of the candidate of medical sciences. M., 2003.]
5. Платонова Н. М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2015; 1 (11): 12-21.
[Platonova N. M. Iodine deficiency: the current state of the problem // *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya*. 2015; 1 (11): 12-21.]
6. Трошина Е. А., Платонова Н. М., Панфилова Е. А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за 2009-2018 гг. // *Проблемы эндокринологии*. 2021; 2 (67): 10-19.
[Troshina E. A., Platonova N. M., Panfilova E. A. Analytical review of the results of monitoring the main epidemiological characteristics of iodine deficiency diseases in the population of the Russian Federation for 2009-2018 // *Problemy endokrinologii*. 2021; 2 (67): 10-19.]
7. Трошина Е. А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритм лечения и профилактики препаратами йода. Лекция // *Проблемы эндокринологии*. 2014; 5 (60): 49-56.
[Troshina E. A. Diffuse euthyroid goiter. Algorithm for the treatment and prevention of iodine preparations. Lecture // *Problemy endokrinologii*. 2014; 5 (60): 49-56.]
8. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Платонова Н. М., Савчук П. О. Осведомленность населения России о йододефицитных заболеваниях и способах их профилактики // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2016; 3 (12): 25-30.
[Mel'nichenko G. A., Troshina E. A., Platonova N. M., Savchuk P. O. Awareness of the Russian population about iodine deficiency diseases and methods for their prevention // *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya*. 2016; 3 (12): 25-30.]
9. Герасимов Г. А. Печальная статистика // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2015; 4 (11): 6-12.
[Gerasimov G. A. Sad statistic // *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya*. 2015; 4 (11): 6-12.]

Сведения об авторах:

Чобитко Виктория Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; viktoriach52@mail.ru

Максимова Ольга Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; maksi.53@mail.ru

Фролова Арина Валерьевна, к.м.н., врач-эндокринолог, заведующая отделением Первичной специализированной медико-санитарной помощи, Государственное учреждение здравоохранения Саратовская городская поликлиника № 20; 410018, Россия, Саратов, ул. Усть-Курдюмская, 3; arinaf64@rambler.ru

Information about the authors:

Viktoriya G. Chobitko, MD, Associate Professor of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya Street, Saratov, 410012, Russia; viktoriach52@mail.ru

Olga V. Maksimova, MD, Assistant of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya Street, Saratov, 410012, Russia; maksi.53@mail.ru

Arina V. Frolova, MD, endocrinologist, Head of the Department of Primary Specialized Health Care at the State healthcare Institution Saratov City Polyclinic No. 20; 3 Ust'-Kurdyumskaya Str., Saratov, 410018, Russia; arinaf64@rambler.ru

Поступила/Received 20.12.2021

Принята в печать/Accepted 28.01.2022

Сахарный диабет и рак — аверс и реверс

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме. Сахарный диабет и рак — распространенные заболевания, от которых страдают соответственно 425 миллионов и 33 миллиона человек во всем мире. Возможные биологические связи включают гиперинсулинемию, гипергликемию и хроническое воспаление, обусловленное ожирением, а также инсулиноподобный фактор роста-1, избыточную продукцию цитокинов. Риски рака, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа, более чем в 2 раза выше для рака печени, поджелудочной железы и эндометрия, в 1,2 и 1,5 раза выше для рака толстой кишки, молочной железы и мочевого пузыря. Распространенность ранее существовавшего диабета у онкологических больных с раком любой локализации оценивалась в 20,7% и представляется высокой у пациентов с раком печени и поджелудочной железы независимо от пола. Разные типы сахарного диабета ассоциируются с различной локализацией рака: сахарный диабет 2 типа — с повышенным риском рака молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, в то время как сахарный диабет 1 типа тесно соотносится с раком желудка, поджелудочной железы, эндометрия и шейки матки. Ожирение вкупе с сахарным диабетом также ассоциируется с повышенным риском злокачественных новообразований эндометрия, колоректального рака и рака молочной железы в постменопаузе. Повышенный риск рака поджелудочной железы у пациентов с впервые выявленным диабетом по сравнению с давним сахарным диабетом указывает на сложную и двунаправленную связь. Длительно существующий сахарный диабет является predisposing фактором для рака поджелудочной железы, повышая риск злокачественности в 1,5-2 раза, а впервые возникший диабет может быть ранним проявлением опухоли. Антидиабетические препараты также оказывают влияние на риск рака, а лекарства, используемые для лечения рака, могут либо сами вызывать диабет, либо усугублять существующий. Имеется взаимосвязь между раком и сахарным диабетом как 1, так и 2 типа. Метформин может снижать риск рака. Клинические исследования, выполненные в отношении инсулина гларгин, дают противоречивые результаты, и нельзя ни подтвердить, ни исключить канцерогенный риск аналогов инсулина пролонгированного действия. При ведении пациентов с сахарным диабетом, особенно при его первичной диагностике, желательно проходить рекомендованные согласно возрасту и полу скрининги на рак.

Ключевые слова: сахарный диабет, рак, метформин, инсулин.

Для цитирования: Моргунов Л. Ю. Сахарный диабет и рак — аверс и реверс // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 15-21. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.002

Diabetes and cancer — obvers and reverse

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

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract. Diabetes mellitus and cancer are common diseases that affect 425 million and 33 million people worldwide, respectively. Possible biological links include hyperinsulinemia, hyperglycemia and chronic inflammation caused by obesity, as well as insulin-like growth factor-1, excessive cytokine production. The risks of cancer associated with diabetes mellitus type 2 are more than 2 times higher for liver, pancreatic and endometrial cancers, 1,2 and 1,5 times higher for colon, breast and bladder cancers. The prevalence of pre-existing diabetes in cancer patients with cancer of any localization was estimated at 20,7% and appears to be high in patients with liver and pancreatic cancer, regardless of gender. Different types of diabetes mellitus are associated with different localization of cancer: diabetes mellitus type 2 is associated with an increased risk of breast, colon, and pancreatic cancer, while diabetes mellitus type 1 is closely correlated with cancer of the stomach, pancreas, endometrium, and cervix. Obesity, coupled with diabetes, is also associated with an increased risk of endometrial malignancies, colorectal cancer and postmenopausal breast cancer. The increased risk of pancreatic cancer in patients with newly diagnosed diabetes compared to long-term diabetes indicates a complex and bidirectional relationship. Long-term diabetes mellitus is a predisposing factor for pancreatic cancer, increasing the risk of malignancy by 1,5-2 times, and first-time diabetes may be an early manifestation of a tumor. Antidiabetic drugs also have an impact on cancer risk, and drugs used to treat cancer can either cause diabetes themselves or worsen existing ones. There is a relationship between cancer and both type 1 and type 2 diabetes. Metformin may reduce the risk of cancer. Clinical studies performed on insulin glargine give contradictory results, and it is impossible to confirm or exclude the carcinogenic risk of long-acting insulin analogues. When managing patients with diabetes mellitus, especially during its primary diagnosis, it is advisable to undergo cancer screenings recommended according to age and gender.

Keywords: diabetes mellitus, cancer, metformin, insulin.

For citation: Morgunov L. Yu. Diabetes and cancer — obvers and reverse // Lechaschi Vrach. 2022; 3 (25): 15-21. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.002

Сахарный диабет (СД), одно из наиболее распространенных заболеваний, представляет собой группу метаболических нарушений, характеризующихся стойкой гипергликемией. Глобальная распространенность СД среди взрослых достигла 425 млн в 2017 г. и продолжает расти [1]. Предполагается, что существует симбиоз между СД, особенно СД 2 типа, и канцерогенезом. Возможные биологические связи включают гиперинсулинемию, гипергликемию и хроническое воспаление, обусловленное ожирением. Хотя наиболее сильная ассоциация существует между СД и раком поджелудочной железы и печени, в канцерогенезе диабетиков принимают участие молочная железа, эндометрий, мочевой пузырь и почки. Проведенные исследования продемонстрировали, что существует корреляция между заболеваемостью злокачественными новообразованиями (ЗНО) и антидиабетическими препаратами: ряд из них снижает риск канцерогенеза, но некоторые увеличивают его [2].

СД и рак — распространенные заболевания, которыми страдают соответственно 425 млн и 33 млн человек во всем мире. Следовательно, существует большой потенциал совпадения, когда у людей с диабетом развивается рак, и наоборот. Влияние сахароснижающей терапии также может стать важным фактором у пациентов с СД 2 типа и высоким риском возникновения или рецидива рака [3].

Корреляции между СД и раком могут быть объяснены многочисленными механизмами. Так, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), ИФР-2, рецептор ИФР-1, инсулин и инсулиновый рецептор играют роль в развитии и прогрессировании рака, несмотря на то, что данные рандомизированных контролируемых исследований не всегда подтверждают, хотя и не опровергают ассоциации СД и его лечения с риском заболеваемости раком [4].

Е. Saito и соавт. (2016 г.) оценили долю риска рака, ассоциированного с СД с 2010 по 2030 гг., используя объединенный анализ 8 крупномасштабных японских когортных исследований заболеваемости/смертности от рака в 2010 г. и прогнозируемых параметров на 2030 г. Результаты продемонстрировали, что в период с 2010 по 2030 г. предполагается увеличение общего числа случаев рака и смертности от него на 38,9% и 10,5% соответственно у взрослых старше 20 лет. В период с 2010 по 2030 г. ожидается увеличение числа дополнительных случаев рака, связанных с СД 2 типа, на 26,5% у мужчин и 53,2% у женщин. Повозрастной анализ показал, что доля раковых заболеваний среди взрослых увеличится в возрасте > 60 лет с течением времени, но не изменится у взрослых в возрасте 20–59 лет [5].

Обоюдная диагностика рака и СД у одного и того же человека нередка. Относительные риски, ассоциированные с СД 2 типа, более чем в 2 раза выше для рака печени, поджелудочной железы и эндометрия. Относительный риск несколько ниже (в 1,2–1,5 раза) для рака толстой кишки, молочной железы и мочевого пузыря, а вот относительный риск рака легких составляет меньше 1. Доказательства для других ЗНО (например, почки и неходжкинской лимфомы) неубедительны, а рак предстательной железы (РПЖ) встречается у пациентов с СД реже. В то время как антидиабетические препараты оказывают незначительное влияние на риск рака, средства, используемые для его лечения, могут либо вызывать СД, либо усугублять его. Если гиперинсулинемия действует как критическая связь для повышенного риска рака и СД 2 типа, можно предсказать, что пациенты с СД 1 типа будут иметь иную картину онкологического риска

по сравнению с больными СД 2 типа. Полученные результаты показали, что у пациентов с СД 1 типа повышен риск рака желудка, шейки матки и эндометрия, этот тип СД соотносится с умеренно повышенным риском рака в целом и конкретных видов рака, которые отличаются от ассоциированных с СД 2 типа [6].

I. C. Lega и соавт. (2016 г.) провели ретроспективное популяционное когортное исследование с участием более миллиона взрослых, проживающих в Онтарио (Канада), чтобы оценить временную связь между СД и заболеваемостью раком в трех периодах — в течение 10 лет до установления диагноза диабета, в пределах первых 3 месяцев и затем от 3 месяцев до 10 лет после его диагностики. У пациентов с СД оказалось значительно больше шансов заболеть раком в течение 10 лет до постановки диагноза СД по сравнению с субъектами без диабета (ОР 1,23; 95% ДИ 1,19–1,27). Заболеваемость раком оказалась значительно выше у лиц с СД в течение 3-месячного периода после установления диагноза диабета (ОР 1,62; 95% ДИ 1,52–1,74), тогда как риск не возрастал в более поздние сроки (ОР 0,97; 95% ДИ 0,95–0,98). Аналогичные тенденции были отмечены для отдельных видов рака. Таким образом, пациенты с СД имели значительно более высокий риск развития большинства видов рака, который был ограничен периодами до и сразу после диагностики диабета. Наблюдаемый в течение первых 3 месяцев после постановки диагноза СД период наибольшего риска предполагает частичную роль систематической ошибки обнаружения в очевидной взаимосвязи между диабетом и раком [7].

Chien-Ming Lin и соавт. (2015 г.), используя репрезентативные данные о страховых выплатах на Тайване с 2005 по 2010 г., выявили 36 270 пациентов с СД и 145 080 субъектов сравнения без него. В рамках общенационального популяционного когортного исследования оценивались связь между десятью основными причинами смерти от рака и влиянием терапии СД на риск развития ЗНО. Заболеваемость раком оказалась значительно выше у пациентов с СД, чем без него ($p < 0,001$). Риск канцерогенеза, вызванного СД, был наибольшим при гастроэнтерологических ЗНО (рак печени, поджелудочной железы и колоректальный), а также при раке легких, молочной железы и полости рта ($p < 0,001$). Метформин снижал риск рака легких и печени, но оказывал меньшее влияние на колоректальный. Ингибиторы α -глюкозидазы уменьшали риск развития рака печени, толстой кишки и молочной железы. За исключением инсулина средней продолжительности действия, лечение инсулином быстрого, длительного и комбинированного действия снижало общий риск рака среди всех пациентов с СД. Согласно анализу подгрупп, лечение инсулином длительного действия снизило риск рака легких, печени и колоректального рака. В свете полученных данных было рекомендовано более тесное сотрудничество онкологов с эндокринологами в целях обеспечения оптимальной противораковой терапии и лечения СД у пациентов, одновременно страдающих обоими заболеваниями [8].

Эпидемиологические исследования показывают, что риск некоторых видов рака возрастает у лиц, госпитализированных по поводу СД 2 типа, что может быть нерепрезентативным для всей популяции пациентов с СД 2 типа, поскольку большинство из них лечатся в системе первичной медико-санитарной помощи. Чтобы изучить риск развития ЗНО у лиц с СД 2 типа, поступающих из больниц и учреждений первичной медико-санитарной помощи, а также у их братьев,

сестер и супругов, применялись стандартизованные коэффициенты заболеваемости (СКЗ) для систематической оценки рисков 35 локализаций/типов рака у лиц с СД 2 типа с использованием общенационального шведского протокола из базы данных за период с 1964 по 2010 г. Повышенные СКЗ были зарегистрированы для 24 локализаций/типов рака у лиц с СД 2 типа. Самые высокие СКЗ отмечались при раке поджелудочной железы и печени (2,98 и 2,43 соответственно). Снижение СКЗ было обнаружено при раке простаты. Пять видов рака показали увеличение СКЗ в течение всего периода наблюдения: рак толстой кишки, печени, поджелудочной железы, эндометрия и почек. Пациенты с СД 2 типа, получающие стационарную, амбулаторную и первичную медико-санитарную помощь, продемонстрировали сходные модели риска. Общие СКЗ для рака у братьев, сестер и супругов больных СД 2 типа составили 0,97 и 1,01 соответственно. У получающих инсулин оказался повышенный риск ЗНО. Это исследование показало повышенный риск 24 онкологических заболеваний у людей с СД 2 типа, но не их братьев, сестер или супругов [9].

У онкологических больных с СД прогноз хуже, однако популяционное бремя этой мультиморбидности остается неизвестным. E. Saito с соавт. (2020 г.) провели исследование, направленное на оценку показателей заболеваемости и распространенности ЗНО с СД в Японии, используя данные о выживаемости из регистров онкологических заболеваний. Заболеваемость ЗНО, ассоциированными с СД, оценивалась отдельно для пациентов с ранее существовавшим диабетом и без него и использовалась для оценки 5-летней распространенности рака. Распространенность ранее существовавшего диабета у онкологических больных с опухолями любой локализации оценивалась в 20,7%. Распространенность диабета оказалась высокой у пациентов с раком печени и поджелудочной железы независимо от пола [10].

Хотя когортные исследования с использованием обычных регрессионных моделей неизменно демонстрируют повышенный риск рака у пациентов с СД 2 типа, может существовать и обратная причинно-следственная связь, и остается неясным, способствует ли диабет сам по себе развитию ЗНО. A. Goto с соавт. (2020 г.) провели исследование «случай-когорта» у 10 536 подгрупп и 3541 пациента с впервые диагностированным случаем рака у 32 949 участников в возрасте 40-69 лет в рамках проспективного исследования на базе Центра общественного здравоохранения Японии. Для оценки отношений рисков ассоциации СД и ЗНО использовался метод обратной взвешенной дисперсии. Соотношение рисков рака на удвоение вероятности СД составило 1,03 (95% ДИ 0,92-1,15) в целом и 1,08 (95% ДИ 0,73-1,59) для поджелудочной железы, 0,80 (95% ДИ 0,57-1,14) для печени и 0,90 (95% ДИ 0,74-1,10) для толстой кишки. Использование данных крупномасштабного полногеномного исследования ассоциации колоректального рака в Японии сузило доверительный интервал (ОР 1,00; 95% ДИ 0,93-1,07). Это проспективное менделевское рандомизированное исследование с большим количеством случаев ЗНО не продемонстрировало убедительных доказательств, подтверждающих связь между диабетом и риском рака [11].

СД 2 типа ассоциируется с повышенным риском рака молочной железы (РМЖ), толстой кишки, поджелудочной железы и других типов ЗНО, в то время как СД 1 типа тесно соотносится с раком желудка, поджелудочной железы, эндометрия и шейки матки. Постулируемые механизмы высокого риска развития ЗНО при СД включают не только гипергли-

кемию, гиперинсулинемию со стимуляцией ИФР-1, а также ожирение, но и избыточную продукцию цитокинов, которые служат общим базисом как для рака, так и для диабета [12].

Связь между СД 1 типа и онкологическим риском пока изучена недостаточно. M. F. Sona и соавт. (2018 г.) провели поиск наблюдательных исследований в базах данных PubMed и EMBASE, в которых изучалась связь между СД 1 типа и раком; в окончательный анализ включили 15 обсервационных исследований (с двумя «случай-контроль») и 13 когортных с 31 893 случаями рака у 1 915 179 участников. В метаанализе моделей случайных эффектов пациенты с СД 1 типа имели повышенный риск ЗНО (ОР 1,29; 95% ДИ 1,09-1,52; $n = 15$; $I^2 = 95,2\%$), а в метаанализе подгруппы по локализации ЗНО СД 1 типа значительно увеличивал риск рака желудка, легких, поджелудочной железы, печени, яичников и почек, но снижал риск РМЖ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,86-0,95; $n = 9$; $I^2 = 0\%$) [13].

Ожирение вкупе с СД также ассоциируется с повышенным онкологическим риском. Наиболее распространенными видами рака, ассоциированными с этим тандемом, являются ЗНО эндометрия, колоректальный рак и РМЖ в постменопаузе [14].

Данные проведенных исследований свидетельствуют об ассоциации СД с повышенной летальностью от рака. Общие факторы (возраст, ожирение, отсутствие физической активности и курение) могут способствовать повышению риска рака у пациентов с СД. Биологические механизмы, объединяющие СД и ЗНО, включают гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенную биоактивность ИФР-1, окислительный стресс, нарушение регуляции половых гормонов и хроническое воспаление. Все пациенты с СД должны проходить рекомендованный согласно возрасту и полу скрининг на рак в целях первичной профилактики и раннего его выявления; кроме того, при рутинной диагностике СД следует проявлять настороженность в отношении этой патологии [15].

Для оценки уровня смертности от ЗНО у взрослых с диагностированным диабетом и без него J. L. Harding и соавт. (2020 г.) использовали данные пациентов, принявших участие в Национальном опросе по вопросам здоровья США в 1985-2012 гг., увязанные с Национальным индексом смертности и Национальным центром статистики здравоохранения. Летальность от рака классифицировалась в соответствии с первопричиной смерти. Коэффициенты смертности за 5 периодов времени (1988-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009, 2010-2015 гг.) оценивались с использованием моделей дискретной регрессии Пуассона с поправкой на возраст, пол и расу или этническую принадлежность с « r » для линейного тренда. Уровни смертности от рака были стратифицированы по статусу диабета и периоду, а общие показатели смертности от ЗНО дополнительно стратифицировались по полу, расе или этнической принадлежности, образованию и статусу, индексу массы тела (ИМТ).

Вероятность смерти от рака у взрослых с СД оказалась примерно на 30% выше, чем у людей без диабета; этот избыточный риск со временем не уменьшился. У взрослых с СД показатели смертности от ЗНО не снизились в некоторых подгруппах населения (включая чернокожих, людей с более низким уровнем образования и ожирением); риск возрастал у взрослых с ожирением даже без СД. Снижение общей смертности от рака у взрослых с СД, по-видимому, обусловлено относительным снижением заболеваемости раком поджелудочной (55%) и молочной железы (65%), тогда как

в случае рака легких наблюдалось умеренное снижение (7%). Таким образом, снижение показателей смертности от ЗНО наблюдалось у взрослых с СД и без него, однако у взрослых с СД по-прежнему больше шансов умереть от рака, чем у людей без диабета [16].

Эпидемиологические исследования указывают на взаимосвязь между СД 2 типа и раком поджелудочной железы. Повышенный риск его развития у пациентов с впервые выявленным диабетом по сравнению с давним СД, наблюдаемый в нескольких эпидемиологических исследованиях, указывает на сложную и двунаправленную связь, причем давний диабет является predisposing фактором для рака поджелудочной железы (повышая риск злокачественности в 1,5–2 раза), а впервые возникший — ранним проявлением опухоли. Выявление клинических признаков и биомаркеров, позволяющих отличить диабет, связанный с раком поджелудочной железы, от СД 2 типа, важно для улучшения лечения и выживаемости; рассматривается возможность визуализации с помощью магнитно-резонансной терапии (МРТ) у пациентов среднего возраста с впервые возникшим диабетом [17].

26 исследований «случай-контроль», опубликованных до 2017 г., с участием 7702 пациентов с раком поджелудочной железы и 10 186 — из группы контроля из 6 баз данных (PubMed, Embase, Web of Science, Кокрановская библиотека, Китайская биомедицинская база данных и национальная инфраструктура знаний Китая), продемонстрировали общую суммарную оценку взаимосвязи между СД и раком поджелудочной железы в 3,69 (95% ДИ 3,12–4,37). Риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорционален длительности диабета, при этом самая высокая его вероятность встречается у пациентов с диабетом < 2 лет, где он был более чем в 2 раза выше, чем у лиц с СД с анамнезом 2–4 или 5–10 лет (ОР 4,92; 95% ДИ 4,16–5,80 по сравнению с ОР 1,92; 95% ДИ 1,30–2,85/ОР 2,14; 95% ДИ 1,49–3,09) [18].

Около 80% больных раком поджелудочной железы имеют нарушения метаболизма глюкозы. Ряд исследований не подтверждает возрастания риска рака поджелудочной железы при длительном СД, но его дебют ассоциируется с таковым вследствие гиперинсулинемии и гипергликемии [19]. К сожалению, аденокарцинома поджелудочной железы чаще всего обнаруживается на запущенной стадии, что ограничивает варианты лечения и определяет 5-летнюю выживаемость всего в 3–15%; она часто выявляется одновременно с первично диагностированным СД [20].

Подтверждена взаимосвязь между СД и риском РМЖ. Некоторые исследования связывают СД с высокоагрессивным трижды негативным РМЖ, который не реагирует на обычную гормональную или анти-HER2-терапию, быстро рецидивирует, метастазирует, более инвазивен по своей природе и устойчив к лекарственной терапии. Три основных метаболических нарушения (дислипидемия, гиперинсулинемия и гипергликемия), возникающие при СД, плотно соотносятся с потенциальными aberrantными молекулярными механизмами, которые могут привести к развитию онкогенного фенотипа ткани молочной железы, тем самым приводя к ускорению роста, пролиферации, миграции клеток, воспалению, ангиогенезу, метастазированию, а также ингибированию апоптоза в опухолевых клетках РМЖ [21].

РМЖ — одна из самых распространенных злокачественных опухолей среди женщин во всем мире. Y. Zhou и соавт. (2015) изучили связь между СД и выживаемостью

пациентов с РМЖ. Был проведен системный поиск исследований в базах данных Embase и MEDLINE за период с 1960 г. по 2014 г., в которых оценивалась связь между смертностью от РМЖ и СД. Для метаанализа было выбрано 20 публикаций, из которых 16 исследований содержали данные о смертности от всех причин, а 12 — от РМЖ. Опубликованные с 2001 по 2013 г. 20 исследований включали в общей сложности 2 645 249 пациентов, в том числе более 207 832 — с СД. Существовавший ранее СД ассоциировался с повышением на 37% риска общей смертности у женщин с РМЖ (ОР = 1,37; 95% ДИ 1,34–1,41; $p = 0,02$) и на 17% — риска смертности от РМЖ (ОР = 1,17; 95% ДИ 1,11–1,22; $p < 0,01$) [22].

Целью исследования N. Vrachnis и соавт. (2016 г.) являлось выяснение возможных механизмов ассоциации СД и ЗНО женской половой сферы и их эпидемиологической взаимосвязи, поиск велся в базах данных MEDLINE и Кокрейновской библиотеки с момента создания до 2012 г., изучались статьи, посвященные распространению рака эндометрия, яичников и молочной железы у пациентов с СД. Были получены убедительные доказательства положительной связи между СД и риском данных видов рака. Предполагается, что инсулинорезистентность, сопровождающаяся вторичной гиперинсулинемией, обладает митогенным эффектом; кроме того, стероидные гормоны являются мощными регуляторами баланса между клеточной дифференцировкой, пролиферацией и апоптозом [23].

Исследования связи между СД и прогнозом рака простаты дали неоднозначные результаты, поэтому H. Cai и соавт. (2015 г.) провели в базе данных PubMed с момента создания до 2014 г. поиск статей, оценивающих влияние СД на исход у пациентов с РПЖ; выполнялся метаанализ. В него было включено 11 когортных исследований, из которых в семи выяснялась связь СД со смертностью от всех причин у больных РПЖ, еще в семи изучалась летальность от СД и РПЖ и в двух — взаимосвязь между СД и смертностью от РПЖ. Результаты метаанализа показали, что СД может значительно повлиять на частоту смертности от всех причин среди больных РПЖ (ОР = 1,50, 95% ДИ 1,25–1,79). Кроме того, СД коррелировал с общей смертностью при РПЖ (ОР = 1,26, 95% ДИ 1,20–1,33) и летальностью непосредственно от РПЖ (ОР = 1,83, 95% ДИ 1,33–2,52) [24].

Взаимосвязь СД с раком области головы и шеи (HNC) до сих пор остается спорной. В некоторых работах у пациентов с СД отмечался повышенный риск рака ротовой полости, в то время как в других исследованиях этот риск был снижен. Исследование, проведенное M. R. Mekala и соавт. (2020 г.), оценивало связь СД и рака полости рта (РПР) при приеме метформина и без него, а также роль привычек пациентов; оно включало 2 основные группы — 500 пациентов с РПР; контрольную группу составили 500 субъектов одинакового возраста и пола без каких-либо предраковых заболеваний/состояний полости рта. У 1000 исследуемых наблюдалась обратная связь СД с РПР. В исследуемой и контрольной группах снижение риска наблюдалось у курильщиков (!) (ОР 1,131 и 95% ДИ 0,68–1,86) и не употребляющих алкоголь (ОР 1,78 и 95% ДИ 1,18–2,68). Использование метформина у больных СД ассоциировалось со снижением риска РПР (ОР 0,51, 95% ДИ 0,33–0,77) [25].

Цель исследования P. Ramos-Garcia и соавт. (2021 г.) заключалась в оценке данных о распространенности и риске рака и предраковых заболеваний полости рта у пациентов

с СД. Поиск в базах данных PubMed, Embase, Web of Science и Scopus сведений, опубликованных до ноября 2019 г., дал 1489 наблюдательных исследований, 116 из них проанализировано в полном объеме, 52 включено в качественный синтез и 49 вошло в метаанализ. Суммарная распространенность РПР у пациентов с СД составила 0,25% (95% ДИ 0,15-0,39) с большей вероятностью РПР у больных СД (OR = 1,41 [95% ДИ 1,10-1,81], $p = 0,007$). У пациентов с РПР и СД регистрировалась более высокая смертность, чем в контрольной группе (OR = 2,09 [95% ДИ 1,36-3,22], $p = 0,001$). Распространенность лейкоплакии составила 2,49% (OR = 4,34; 95% ДИ 1,14-16,55, $p = 0,03$), красного плоского лишая – 2,72 (OR = 1,87; 95% ДИ 1,37-2,57; $p < 0,001$). Низкая распространенность отмечалась лишь для эритроплакии (0,02% [95% ДИ 0,00-0,12]) – 20 на 100 000 пациентов с СД [26].

Вызывающее подъем уровня инсулина лечение, по-видимому, увеличивает риск рака, но сенситизаторы инсулина (метформин, тиазолидиндионы) могут снижать его. Интерес диабетологов к проблемам ЗНО не должен отвлекать от надлежащего ведения пациентов с СД для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку риск смерти от макрососудистых осложнений у них выше, чем от рака [27].

Аналог инсулина гларгин был в центре внимания четырех наблюдательных исследований, опубликованных в 2009 г., которые выявили увеличение частоты рака, связанного с его применением. Напротив, было показано, что использование метформина, возможно, снижает частоту конкретных видов ЗНО при лечении СД 2 типа [28].

Обнародовано множество рандомизированных исследований, посвященных снижению заболеваемости и смертности от рака при лечении СД метформином. Плейотропные эффекты метформина включают его эффективность при РМЖ, раке эндометрия, костей, колоректальном раке и меланоме, ожирении, СД, заболеваниях печени, сердечно-сосудистой патологии и заболеваниях почек [29]. Потенциальный противоопухолевый эффект метформина может быть опосредован его ролью в активации АМФ-киназы, которая, в свою очередь, ингибирует мишень рапамицина у млекопитающих. Не АМФ-зависимые пути могут включать снижение содержания инсулина, ИФР-1, лептина, воспаления и увеличение содержания адипонектина, играющих роль в онкогенезе. Также постулируется роль метформина в ингибировании раковых стволовых клеток. Ряд крупномасштабных наблюдательных и когортных исследований показал, что метформин ассоциируется со снижением риска ряда видов ЗНО, хотя эти данные не являются окончательными [30].

Однако данные относительно связи других противодиабетических препаратов с заболеваемостью и смертностью от рака противоречивы. Так, глюкокортикоиды и иные гормональные препараты, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы, мишень рапамицина млекопитающих и терапия, таргетированная на рецептор ИФР-1, ассоциируются с высокими показателями гипергликемии. Эти агенты опосредуют пагубные метаболические эффекты за счет снижения секреции инсулина и повышения инсулинорезистентности в периферических тканях. Поскольку некоторые противоопухолевые методы лечения изменяют гомеостаз глюкозы, врачи несомненно должны быть осведомлены о них [31].

В 2009 г. несколько эпидемиологических исследований показали более высокую частоту ЗНО у пациентов, полу-

чавших инсулин гларгин, однако ряд последующих работ не подтвердил этого. Изучались данные Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) с целью исследовать связь рака, диабета и инсулина. Заболеваемость ЗНО у пациентов с СД 2 типа оказалась выше на 20-40%. Пациенты, получающие лечение инсулином, обычно старше и «больнее», чем получающие пероральные препараты, поэтому крайне сложно доказать причинную связь между СД и раком из-за множества смешивающих факторов. Гипотеза о том, что гиперинсулинемия и активация рецептора ИФР-1 способствуют развитию ЗНО, сильна, но противоречит ассоциации гиперинсулинемии с ожирением, которые по отдельности способствуют развитию ЗНО [32].

Гиперинсулинемия является признанным фактором риска рака и играет важную роль в увеличении заболеваемости им у пациентов с СД. Вопрос о том, усугубляют ли аналоги инсулина, особенно длительного действия, противораковый эффект избытка инсулина, остается спорным. Из-за различной молекулярной структуры по сравнению с нативным инсулином его аналоги могут по-разному активировать рецептор инсулина и пострецепторные пути. Исследования *in vitro* доказывают, что аналоги инсулина длительного действия имеют более сильную митогенную активность, чем сам инсулин. Инсулин гларгин обладает более высоким сродством к рецептору ИФР-1, который является мощным медиатором роста. Однако наблюдения *in vitro* могут не отражать то, что происходит *in vivo*, когда аналоги метаболизируются до производных с иной митогенной активностью. Клинические исследования, в основном ретроспективные и выполненные преимущественно в отношении гларгина, дают противоречивые результаты, при этом все они имеют серьезные недостатки из-за неполной оценки таких важных факторов, как вводимая доза, продолжительность воздействия и наблюдения за пациентом и исследование рака конкретной локализации. Более того, не ясно, является ли развитие рака характеристикой класса аналогов длительного действия или специфическим эффектом одного агента. Таким образом, нельзя ни подтвердить, ни исключить канцерогенный риск аналогов инсулина пролонгированного действия, в частности гларгина. Решение, учитывающее все индивидуальные факторы риска, остается за клиницистом [33].

I. N. Colmers и соавт. (2012 г.) поставили задачу определить, подтверждают ли данные наблюдательных исследований гипотезу о повышенном риске рака среди лиц с диабетом, использующих терапию экзогенным инсулином. Был выполнен поиск в 9 ключевых биомедицинских базах данных за все годы до декабря 2011 г. Данные когортных и исследований «случай-контроль» были включены в метаанализ заболеваемости раком, сравнивающий использование когда-либо и новое применение: 1) инсулина по сравнению с отсутствием одного и 2) инсулина гларгин и других инсулинов. Из 3052 уникальных ссылок были отобраны 19 с данными 1 332 120 человек с наличием 41 947 случаев онкологических заболеваний. Риск РПЖ был выше у новых пользователей инсулина (OR 3,18, 95% ДИ 3,27-3,71). Изначальное использование инсулина гларгин ассоциировалось с повышенным риском рака поджелудочной железы (OR 1,63, 95% ДИ 1,05-2,51) и простаты (OR 2,68, 95% ДИ 1,50-4,79), но снижением риска колоректального рака (OR 0,78, 95% ДИ 0,64-0,94) [34].

S. Йоасага и соавт. (2014 г.) поставили целью проверить гипотезу, может ли кумулятивное воздействие инсулина и его аналогов длительного действия повышать смертность от рака у пациентов с СД. Все больные СД старше 40 лет, проживающие в крупных городах, были обследованы во время их первого амбулаторного посещения в период с 2001 по 2008 г. ($n = 79\,869$). Критерии исключения: лечение инсулином при скрининге, отсутствие лечения инсулином до 31.12.2008, менее 6 месяцев от начала пероральной сахароснижающей терапии до начала введения инсулина, назначение инсулина до того, как стал доступен гларгин, возраст $< 40/\geq 80$ лет при первом назначении инсулина и < 6 месяцев лечения инсулином. До 2011 г. до наступления смерти наблюдались 4990 субъектов. Проводился скорректированный регрессионный анализ конкурирующих рисков с ежедневным обновлением методов лечения. Результаты оценивались для каждых 10 000 МЕ кумулятивной дозы или одного года кумулятивного времени воздействия инсулина. Средний исходный возраст исследуемых составил 62 ± 9 лет, период наблюдения — $4,7 \pm 1,9$ года. Кумулятивная доза гларгина ассоциировалась с более низким риском смертности от рака (ОР 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99, $p = 0,033$). Кумулятивное время и кумулятивная доза гларгина оказались предикторами более низкой смертности от рака поджелудочной и молочной желез, но не рака легких, колоректального рака, женских половых органов, печени и мочевыводящих путей. Иных опасностей для других подтипов инсулинов обнаружено не было. Таким образом, кумулятивная доза гларгина ассоциировалась с более низким риском смертности от рака в целом и рака молочной и поджелудочной желез [35].

С 2000 по 2014 гг. проводился систематический поиск в базах данных MEDLINE и EMBASE, чтобы выявить все наблюдательные исследования, оценивающие взаимосвязь между аналогами инсулина длительного действия и риском любого или конкретного рака (молочной железы, колоректального рака, простаты). В анализ включались когортные исследования и исследования «случай-контроль», опубликованные на английском языке, посвященные инсулинам гларгин и детемир, а также любой заболеваемости раком у пациентов с СД 1 и 2 типа. Критериям включения соответствовали 16 когортных исследований и 3 — «случай-контроль»; во всех оценивался инсулин гларгин, а в четырех изучался инсулин детемир. Срок наблюдения составил от 0,9 до 7,0 года. В 13 из 15 исследований не сообщалось об отсутствии связи между инсулинами гларгин и детемир и какими-либо видами рака. В 4 из 13 исследований сообщалось о повышенном риске РМЖ при применении гларгина. При оценке качества всех исследований подавляющее большинство имело методологические недостатки; таким образом, имела место неопределенность в отношении риска РМЖ при лечении аналогами инсулина длительного действия [36].

Тем не менее связь между аналогами инсулина пролонгированного действия и повышенным риском РМЖ осталась неясной, особенно с учетом короткого периода наблюдения в существующих исследованиях. Этот риск оценивался в долгосрочной перспективе у женщин с СД 2 типа старше 40 лет, получающих лечение инсулином пролонгированного действия (гларгин, детемир) или инсулином НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) в период с 2002 по 2012 г. в Великобритании. Наблюдение велось до февраля 2015 г. или до диагностики у них РМЖ. В исследуемую когорту вошли 22 395 женщин, получавших лечение

инсулином, у которых в 321 случае выявлен РМЖ (уровень заболеваемости 3,3 на 1000 человеко-лет). По сравнению с инсулином НПХ, использование инсулина гларгина ассоциировалось с повышенным риском РМЖ (ОР 1,44; 95% ДИ от 1,11 до 1,85), который возрастал спустя 5 лет от начала его применения (ОР 2,23; 95% ДИ от 1,32 до 3,77). Риск был особенно высок у ранее получавших инсулин (ОР 1,53; 95% ДИ 1,10–2,12), но не для новых пользователей. Риск, связанный с инсулином детемир, повышался незначительно (ОР 1,17; 95% ДИ 0,77–1,77). Таким образом, длительное применение инсулина гларгин ассоциировано с повышенным риском РМЖ у женщин с СД 2 типа [37].

Для оценки связи начала применения инсулина гларгин по сравнению с инсулином НПХ или детемир и повышенным риском РМЖ у женщин с СД было проведено ретроспективное когортное исследование женщин в возрасте ≥ 65 лет, получавших гларгин (203 159), детемир (67 012) или НПХ (47 388) с 2006 г. по 2015 г. Постоянное применение гларгина не ассоциировалось с повышенным риском РМЖ по сравнению с лечением НПХ (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88–1,06) или детемиром (ОР 0,98; 95% ДИ 0,92–1,05). При применении гларгина не наблюдалось повышенного риска по сравнению с НПХ или детемиром по параметрам продолжительности применения инсулина, длительности наблюдения или кумулятивной дозе инсулина. У лиц, получавших средние или высокие дозы гларгина, не наблюдалось повышенного риска РМЖ по сравнению с получавшими низкие [38].

Таким образом, взаимосвязь СД обоих типов и ЗНО различных локализаций представляется очевидной. При ведении пациентов с СД, особенно при его первичной диагностике, желательно проходить рекомендованные согласно возрасту и полу скрининги на рак, способствующие его первичной профилактике и раннему выявлению; не последнюю роль в этом должна играть диспансеризация. Необходимо проведение долгосрочных и глубоких исследований, посвященных симбиозу СД и ЗНО, а также особенностям сахароснижающей терапии, оказывающей влияние на канцерогенез. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019, 212 с.
[Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Pod red. I. I. Dedova, M. V. Shestakovoy, A. Yu. Mayorova. 9-y vypusk. M., 2019, p. 212.]
2. Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręćicki T., Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016; 124 (5): 263–275. DOI: 10.1055/s-0042-100910.
3. Holden S. E. Diabetes and Cancer // *Endocr Dev*. 2016; 31: 135–145. DOI: 10.1159/000439410.
4. Tiange Wang, Guang Ning, Zachary Bloomgarden. Diabetes and cancer relationships // *J Diabetes*. 2013; 5 (4): 378–390. DOI: 10.1111/1753-0407.12057.
5. Eiko Saito, Hadrien Charvat, Atsushi Goto, Tomohiro Matsuda, Mitsuhiro Noda, Shizuka Sasazuki, Manami Inoue. Burden of cancer associated with type 2 diabetes mellitus in Japan, 2010–2030 // *Cancer Sci*. 2016; 107 (4): 521–527. DOI: 10.1111/cas.12902.
6. Szablewski L. Diabetes mellitus: influences on cancer risk // *Diabetes Metab Res Rev*. 2014; 30 (7): 543–553. DOI: 10.1002/dmrr.2573.

7. Lega I. C., Wilton A. S., Austin P. C., Fischer H. D., Johnson J. A., Lipscombe L. L. The temporal relationship between diabetes and cancer: A population-based study // *Cancer*. 2016; 122 (17): 2731-2738. DOI: 10.1002/cncr.30095.
8. Chien-Ming Lin, Hui-Ling Huang, Fang-Ying Chu, Hueng-Chuen Fan, Hung-An Chen, Der-Ming Chu, Li-Wei Wu, Chung-Ching Wang, Wei-Liang Chen, Shih-Hua Lin, Shinn-Ying Ho. Association between Gastroenterological Malignancy and Diabetes Mellitus and Anti-Diabetic Therapy: A Nationwide, Population-Based Cohort Study // *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0125421. DOI: 10.1371/journal.pone.0125421.
9. Xiangdong Liu, Kari Hemminki, Asta Försti, Kristina Sundquist, Jan Sundquist, Jianguang Ji. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives // *Int J Cancer*. 2015; 137 (4): 903-910. DOI: 10.1002/ijc.29440.
10. Eiko Saito, Atsushi Goto, Rieko Kanehara, Ken Ohashi, Mitsuhiro Noda, Tomohiro Matsuda, Kota Katanoda. Prevalence of diabetes in Japanese patients with cancer // *J Diabetes Investig*. 2020; 11 (5): 1159-1162. DOI: 10.1111/jdi.13231.
11. Atsushi Goto, Taiki Yamaji, Norie Sawada, Yukihide Momozawa, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Taichi Shimazu, Manami Inoue, Mitsuhiro Noda, Shoichiro Tsugane, Motoki Iwasaki. Diabetes and cancer risk: A Mendelian randomization study // *Int J Cancer*. 2020; 146 (3): 712-719. DOI: 10.1002/ijc.32310.
12. Pandey A., Forte V., Abdallah M., Alickaj A., Mahmud S., Asad S., McFarlane S. I. Diabetes mellitus and the risk of cancer // *Minerva Endocrinol*. 2011; 36 (3): 187-209.
13. Mukete Franklin Sona, Seung-Kwon Myung, Keeho Park, Galsuren Jargalsaikhan. Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies // *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48 (5): 426-433. DOI: 10.1093/jjco/hyy047.
14. Lega I. C., Lipscombe L. L. Review: Diabetes, Obesity, and Cancer-Pathophysiology and Clinical Implications // *Endocr Rev*. 2020; 41 (1): bnz014. DOI: 10.1210/edrev/bnz014.
15. Sunghwan Suh, Kwang Won Kim. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment // *Diabetes Metab J*. 2019; 43 (6): 733-743. DOI: 10.4093/dmj.2019.0177.
16. Harding J. L., Andes L. J., Gregg E. W., Cheng Y. J., Weir H. K., Bullard K. M., Burrows N. R., Imperatore G. Trends in cancer mortality among people with vs without diabetes in the USA, 1988-2015 // *Diabetologia*. 2020; 63 (1): 75-84. DOI: 10.1007/s00125-019-04991-x.
17. Pizzato M., Turati F., Rosato V., La Vecchia C. Exploring the link between diabetes and pancreatic cancer // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019; 19 (8): 681-687. DOI: 10.1080/14737140.2019.1642109.
18. Ji-Jun Zhang, Jie-Peng Jia, Quan Shao, Ying-Kai Wang. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies // *Prim Care Diabetes*. 2019; 13 (3): 276-282. DOI: 10.1016/j.pcd.2018.11.015.
19. Biadgo B., Abebe M. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with the Risk of Pancreatic Carcinogenesis: A Review // *Korean J Gastroenterol*. 2016; 67 (4): 168-177. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.4.168.
20. Pereira S. P., Oldfield L., Ney A., Hart P. A., Keane M. G., Pandol S. J., Li D., Greenhalf W., Jeon C. Y., Koay E. J., Almaro C. V., Halloran C., Lennon A. M., Costello E. // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (7): 698-710. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30416-9.
21. Samuel S. M., Varghese E., Varghese S., Büsnelberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer // *Cancer Treat Rev*. 2018; 70: 98-111. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.08.004.
22. Yunhai Zhou, Xiang Zhang, Chen Gu, Jiazeng Xia. Influence of diabetes mellitus on mortality in breast cancer patients // *ANZ J Surg*. 2015; 85(12): 972-8. DOI: 10.1111/ans.12877.
23. Vrachnis N., Iavazzo C., Iliodromiti Z., Sifakis S., Alexandrou A., Siristatidis C., Grigoriadis C., Botsis D., Creasas G. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives // *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293 (2): 239-246. DOI: 10.1007/s00404-015-3858-z.
24. Hongzhou Cai, Zicheng Xu, Ting Xu, Bin Yu, Qing Zou. Diabetes mellitus is associated with elevated risk of mortality amongst patients with prostate cancer: a meta-analysis of 11 cohort studies // *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31 (4): 336-343. DOI: 10.1002/dmrr.2582.
25. Mounika Reddy Mekala, Balaji Babu Bangi, Jayalatha N, Rajasekhar Reddy Lebaka, Lakshmi Kavitha Nadendla, Uday Ginjupally. Association of Diabetes with Oral Cancer- an Enigmatic Correlation // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020; 21 (3): 809-814. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.809.
26. Ramos-Garcia P., del Mar Roca-Rodriguez M., Aguilar-Diosdado M., Gonzalez-Moles M. A. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis // *Oral Dis*. 2021; 27 (3): 404-421. DOI: 10.1111/odi.13289.
27. Simon D., Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer // *Diabetes Metab*. 2010; 36 (3): 182-191. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.04.001.
28. McFarland M. S., Cripps R. Diabetes mellitus and increased risk of cancer: focus on metformin and the insulin analogs // *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (11): 1159-78. DOI: 10.1592/phco.30.11.1159.
29. Ziquan Lv, Yajie Guo. Metformin and Its Benefits for Various Diseases // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 191. DOI: 10.3389/fendo.2020.00191.
30. Mallik R., Chowdhury T. A. Metformin in cancer // *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 143: 409-419. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.023.
31. Shlomai G., Neel B., LeRoith D., Gallagher E. J. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy // *J Clin Oncol*. 2016; 34 (35): 4261-4269. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4044.
32. Rendell M., Akturk H. K., Tella S. H. Glargine safety, diabetes and cancer // *Expert Opin Drug Saf*. 2013; 12 (2): 247-263. DOI: 10.1517/14740338.2013.770469.
33. Sciacca L., Vella V., Frittitta L., Tumminia A., Manzella L., Squatrito S., Belfiore A., Vigneri R. Long-acting insulin analogs and cancer // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28 (5): 436-443. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.02.010.
34. Colmers I. N., Bowker S. L., Tjosvold L. A., Johnson J. A. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Diabetes Metab*. 2012; 38 (6): 485-506. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.08.011.
35. Ioacara S., Guja C., Ionescu-Tirgoviste C., Fica S., Roden M.. Cancer specific mortality in insulin-treated type 2 diabetes patients // *PLoS One*. 2014; 9 (3): e93132. DOI: 10.1371/journal.pone.0093132.
36. Wu J. W., Filion K. B., Azoulay L., Doll M. K., Suissa S. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies // *Diabetes Care*. 2016; 39 (3): 486-94. DOI: 10.2337/dc15-1816.
37. Wu J. W., Azoulay L., Majdan A., Boivin J.-F., Pollak M., Suissa S. Long-Term Use of Long-Acting Insulin Analogs and Breast Cancer Incidence in Women with Type 2 Diabetes // *J Clin Oncol*. 2017; 35 (32): 3647-3653. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4491.
38. Bradley M. C., Chillarige Y., Lee H., Wu X., Parulekar S., Wernecke M., Bright P., Soukup M., MaCurdy T. E., Kelman J. A., Graham D. J. Similar Breast Cancer Risk in Women Older Than 65 Years Initiating Glargine, Detemir, and NPH Insulins // *Diabetes Care*. 2020; 43 (4): 785-792. DOI: 10.2337/dc19-0614.

Сведения об авторе:

Моргунев Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198; Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; morgunov.l.y@mail.ru

Information about the author:

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 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; morgunov.l.y@mail.ru

Поступила/Received 17.01.2022

Принята в печать/Accepted 28.01.2022

Частота алекситимии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и их сочетанием

И. Е. Сапожникова, ORCID: 0000-0002-1606-918X, irina_sapojnikova@rambler.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 610998, Россия, Киров, ул. Карла Маркса, 112

Резюме. Целью данного исследования было изучить частоту алекситимии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и их сочетанием. Обследованы 3 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 25 лиц с сахарным диабетом 2 типа без артериальной гипертензии (55 {51; 59} лет, 7 (28%) мужчин); 2-ю группу составили 25 пациентов такого же пола и возраста с сочетанием сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии. В 3-ю группу были включены 25 пациентов с артериальной гипертензией без сахарного диабета и других нарушений гликемии (57 {48; 62} лет, 7 (28%) мужчин). Проведены опрос по Торонтской алекситимической шкале (TAS-26), клиническое и лабораторное обследования. Группы не различались по возрасту и уровню образования пациентов, количеству работающих лиц. Между 1-й и 2-й группами отсутствовали различия по виду терапии сахарного диабета 2 типа, концентрации гликозилированного гемоглобина, частоте хронических осложнений диабета. Выраженная алекситимия обнаружена у 14 (56%) пациентов 1-й группы, 12 (48%) – 2-й (суммарно 52% пациентов с сахарным диабетом 2 типа), у 9 (36%) пациентов – 3-й группы. Отсутствие алекситимии (TAS-26 < 62 баллов) чаще выявлялось в 3-й группе (10 (40%) пациентов), чем в 1-й и 2-й (по 3 (12%) пациента; χ^2_{1-3} , $p = 0,02$). У лиц с сахарным диабетом 2 типа (1-я + 2-я группы) был выше балл по шкале TAS-26: 74 {69; 79} в сравнении с 69 {59; 74} у лиц с артериальной гипертензией (Т-критерий Манна – Уитни, $p = 0,022$). Выраженная алекситимия обнаружена у 26 (52%) пациентов с сахарным диабетом 2 типа, частота не зависела от наличия артериальной гипертензии. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа реже, чем у лиц с артериальной гипертензией без сахарного диабета 2 типа и других нарушений гликемии, выявлялось отсутствие алекситимии, был выше балл шкалы TAS-26.

Ключевые слова: алекситимия, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, психологические особенности, психологическая поддержка, терапевтическое обучение.

Для цитирования: Сапожникова И. Е. Частота алекситимии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и их сочетанием // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 22-26. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.003

Occurrence of alexithymia in patients with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and their combination

Irina E. Sapozhnikova, ORCID: 0000-0002-1606-918X, irina_sapojnikova@rambler.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Karl Marx str., Kirov, 610998, Russia

Abstract. The objective is to study occurrence of alexithymia in patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2), arterial hypertension (AH) and their combination. 3 groups of patients have been examined. Group 1 included 25 patients having DM 2 without AH (55 {51; 59} y.o., 7 (28%) men); group 2 included 25 patients of the same age and gender having DM-2 combined with AH; group 3 included 25 patients having AH and normoglycemia (57 {48; 62} y.o., 7 (28%) men). A number of evaluations have been done, such as a survey based on Toronto Alexithymia Scale (TAS-26), clinical and laboratory studies. The patients in all the 3 groups had a similar age, level of education and the number of working people didn't differ. The patients in groups 1 and 2 received the same therapy for DM-2, level of glycosylated hemoglobin and incidence of DM-related chronic complications proved similar in these groups. High-grade alexithymia was detected in 14 (56%) patients in group 1, in 12 (48%) patients in group 2 (summary 52% patients with DM-2), in 9 (36%) patients in group 3. Group 3 showed absence of alexithymia (score TAS-26 < 62) more often (10 (40%)) as compared with groups 1 and 2 (3 (12%) patients in each group; χ^2_{1-3} , $p = 0,02$). A higher score according to TAS-26 was detected in patients having DM-2 (group 1 + group 2) as compared having AH and normoglycemia (74 {69; 79} vs 69 {59; 74}, Mann – Whitney T-test, $p = 0,022$). 26 (52%) patients with DM-2 were detected to have high-grade alexithymia, while its occurrence was not connected to the presence of AH. Comparing with the patients having AH and normoglycemia, the patients with DM-2 more rarely showed the absence of alexithymia; the latter also had the higher score TAS-26.

Keywords: alexithymia, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, psychological traits, psychological support, therapeutic education.

For citation: Sapozhnikova I. E. Occurrence of alexithymia in patients with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and their combination // Lechaschi Vrach. 2022; 3 (25): 22-26. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.003

Алекситимия характеризуется недостаточным развитием эмоциональной сферы, нарушенной идентификацией и вербализацией чувств и телесных ощущений со склонностью к соматизации, нарушением восприятия эмоций других людей, утилитарным стилем мышления [1-3]. Частота алекситимии повышена при тревожно-депрессивных расстройствах [1, 3], у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4], бронхиальной астмой (БА) [5], артериальной гипертензией (АГ) [6-8], метаболическим синдромом (МС) и ожирением [9-11], сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [12, 13].

Частота АГ среди взрослого населения РФ составляет 44,2% [14]; интерес вызывают психологические особенности пациентов с АГ [15]. В РФ зарегистрировано более 4 млн пациентов с СД 2 типа [16]. Риск развития осложнений СД 2 типа доказанно снижается при достижении целевых значений гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД) и параметров липидного спектра [17], но в реальной практике цели терапии достигаются не у всех пациентов. По данным российского Регистра (2018 г.) уровень $HbA_{1c} < 7,0\%$ зафиксирован у 52% пациентов с СД 2 типа [16]. Среди причин недостаточной эффективности терапии СД 2 типа выделяют психологические особенности пациентов [18]; изучение их является актуальным. В связи с частым сочетанием СД 2 типа и АГ [17] проанализирована частота алекситимии у пациентов с СД 2 типа в сочетании с АГ и при ее отсутствии, а также у лиц с АГ без СД и других нарушений гликемии.

Целью исследования было изучить частоту алекситимии у пациентов с СД 2 типа, АГ и их сочетанием.

Материал исследования

Обследованы 3 группы пациентов. Первую группу составили пациенты с СД 2 типа без АГ. Во 2-ю группу включались пациенты с СД 2 типа и АГ, имевшие одинаковые пол и возраст (пары) с лицами 1-й группы. В 3-ю группу вошли пациенты с АГ без СД и предиабета. Критериями исключения для трех групп являлись хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии по классификации Василенко – Стражеско; острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 месяцев; хроническая болезнь почек (ХБП) 3б-5 стадии; цирроз печени классов В и С классификации по Чайлда – Пью; БА. Критериями исключения для 3-й группы являлись вторичная АГ, СД, предиабет (нарушенная толерантность к глюкозе или нарушенная гликемия натощак), ИБС.

Набор пациентов в 1-ю группу проводился в эндокринологическом отделении: с 10.01.2008 г. по 20.03.2011 гг. (17 пациентов), с 10.01.2018 г. по 20.03.2020 г. (8 пациентов). Во 2-ю группу вошли пациенты, обследованные в эндокринологическом отделении в период с 10.01.2008 г. по 15.03.2011 гг. Набор пациентов в 3-ю группу проводился с 10.01.2018 г. по 28.06.2019 г. в кардиологическом и терапевтическом стационарных отделениях и на амбулаторном приеме.

Методы исследования

1. Анкетирование: опрос пациентов по Торонтской алекситимической шкале, состоящей из 26 вопросов (TAS-26). На каждый вопрос возможен один из пяти вариантов ответа: «совершенно не согласен», «скорее не согласен», «ни то, ни другое», «скорее согласен», «совершенно согласен». Итоговый балл < 62 указывает на отсутствие алекситимии; 62-73 – на ее высокую вероятность; ≥ 74 – на выраженную алекситимию.

2. Общее клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, антропометрические обследования, измерение АД на обеих руках, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса, расчет индекса массы тела (ИМТ).

3. Лабораторная диагностика: определение общего холестерина (ОХС) крови, гликемии натощак, креатинина крови с расчетом величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI; определение экскреции альбумина в разовой порции мочи. В 1-й и 2-й группах определяли концентрацию HbA_{1c} , постпрандиальную гликемию (ППГ).

Статистическая обработка данных

Нормальность распределения изучаемых параметров проверялась на основании кривых Колмогорова – Лиллиефорса. Поскольку подавляющее большинство данных не подчинялось нормальному распределению, они представлены в виде Me {25%;75%} (Me – медиана, 25% и 75% – перцентили). Статистическая значимость различий количественных данных в трех группах оценивалась по критерию Крускала – Уоллиса; при выявлении статистически значимых различий проводилось сравнение пар групп (Т-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони). Статистическая значимость различий количественных данных в двух группах определялась по Т-критерию Манна – Уитни. Значимость различий качественных признаков оценивалась по критерию χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 и 2×3 ; при ожидаемых числах ≤ 5 применялся двусторонний вариант точного критерия Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принят равным 0,05 (при сравнении трех групп, с учетом множественных сравнений – равным 0,017). Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программ MS Excel, Biostat 4.03 и Statistica 6.1.

Результаты

Обследованы 75 пациентов, по 25 в каждой группе: по 7 (28%) мужчин и 18 (72%) женщин. В 1-ю и 2-ю группы были включены пациенты одинакового возраста – от 47 до 64 лет (55 {51; 59} лет), в 3-ю группу – пациенты от 38 до 67 лет (57 {48; 62} лет), критерий Крускала – Уоллиса, $p = 0,49$. Социальные

Таблица 1
Социальные характеристики пациентов; n (%) / Social characteristics of patients; n (%)

Параметр	1-я группа, СД 2 типа	2-я группа, СД 2 типа + АГ	3-я группа, АГ	p
Высшее образование	6 (24)	6 (24)	10 (40)	0,36
Среднее специальное образование	12 (48)	10 (40)	10 (40)	0,81
Среднее и основное образование	7 (28)	9 (36)	5 (20)	0,45
Работающие	16 (64)	15 (60)	14 (56)	0,85
Жители областного центра	14 (56)	16 (64)	13 (52)	0,68
Жители малых городских поселений	5 (20)	4 (16)	9 (36)	0,22
Жители сельских поселений	6 (24)	5 (20)	3 (12)	0,54

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов; Me [25; 75], n (%) / Clinical characteristics of patients; Me [25; 75], n (%)

Параметр	1-я группа, СД 2 типа	2-я группа, СД 2 типа + АГ	3-я группа, АГ	p
ИМТ, кг/м ²	30,1 [27; 31,6]	31,9 [29,3; 36,4]	27,3 [26,3; 31,3]	0,0161
САД, мм рт. ст.	125 [120; 130]	140 [130; 150]	150 [130; 160]	< 0,0012
ДАД, мм рт. ст.	80 [80; 80]	90 [80; 90]	90 [80; 100]	0,0013
Длительность АГ, лет	–	8 [5; 14]	7 [3; 15]	0,47
Регулярная АГТ: монотерапия	–	10 (40)	9 (36)	1,0
комбинированная	–	13 (52)	13 (52)	1,0
всего	–	23 (92)	22 (88)	> 0,05 ^Ф
Терапия статинами	5 (20)	6 (24)	6 (24)	0,93
ЧСС, уд. в мин	70 [66; 76]		75 [71; 81]	68 [60; 74]
ОХС, ммоль/л	5,44 [4,62; 6,18]	5,0 [3,9; 5,74]	5,75 [4,38; 6,61]	0,1
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	92 [82; 104]	94 [82; 98]	82 [72; 100]	0,21
Альбуминурия (мг/л)	5,8 [2,6; 9,2]	6,4 [1,9; 9,5]	2,7 [1,7; 5,1]	0,38
Гликемия натощак	7,8 [5,9; 9,0]	7,2 [6,1; 9,2]	5,4 [5; 5,6]	< 0,014

Примечание. При парном сравнении групп: ¹ $p_{2-3} = 0,006$; $p_{1-2} = 0,075$; $p_{1-3} = 0,39$; ² $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,3$; ³ $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,38$; ⁴ $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,38$. Ф – двусторонний вариант точного критерия Фишера.

характеристики пациентов представлены в табл. 1; по данным признакам группы не различались. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

В 1-й и 2-й группах медиана ИМТ соответствовала ожирению 1-й степени, в 3-й – избыточной массе тела (статистически значимо различие между 2-й и 3-й группами). У пациентов с АГ выявлены более высокие уровни систолического (САД) и диастолического АД (ДАД); между группами пациентов с АГ отсутствовали различия по уровню АД, длительности АГ, антигипертензивной терапии (АГТ). У пациентов с СД 2 типа обнаружен более высокий уровень гликемии. Среди лиц с СД 2 типа отсутствовали имевшие в анамнезе острые сердечно-сосудистые осложнения; в 3-й группе одна пациентка ранее перенесла ОНМК.

Данные об антигипергликемической терапии, ее результатах и хронических осложнениях СД 2 типа у пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 3. Группы не различались по вариантам терапии, ее результатам, частоте хронических осложнений СД 2 типа. Во всех случаях микроангиопатий имела непролиферативная диабетическая ретинопатия, сочетавшаяся с нефропатией ХБП С2 А2 у одного пациента 1-й группы, у двух – 2-й группы. Проявлениями диагностированных диабетических макроангиопатий в 1-й группе являлись атеросклероз брахиоцефальных артерий (3 пациента) и атеросклероз артерий нижних конечностей (2 пациента); во 2-й группе во всех случаях выявлялся атеросклероз брахиоцефальных артерий, в двух случаях сочетавшийся со стенокардией напряжения второго функционального класса.

Данные о характеристиках алекситимии у обследованных лиц приведены в табл. 4. Группы не различались по частоте выраженной алекситимии и ее высокой вероятности; при СД 2 типа реже встречалось отсутствие алекситимии. Выявлена тенденция к статистической значимости различий балла шкалы TAS-26 между тремя группами, отсутствие различий между группами лиц с СД 2 типа по всем изученным параметрам. Проведено сравнение пациентов с СД 2 типа (1-я и 2-я группы, n = 50) и пациентов с АГ без нарушений гликемии (3-я группа, n = 25). Пациенты с СД 2 типа (вне зависимости

от наличия АГ) имели более высокий балл шкалы TAS-26: 74 [69; 79] vs 69 [59; 74] (Т-критерий Манна – Уитни, p = 0,021), у лиц с СД 2 типа реже обнаруживался балл шкалы TAS-26 < 62, т. е. отсутствие алекситимии и ее высокой вероятности – 6 (12%) пациентов vs 10 (40%) лиц 3-й группы, χ^2 , p = 0,021.

Обсуждение

В исследовании анализируется частота алекситимии у пациентов с СД 2 типа, АГ и их сочетанием. Группы не различаются по демографическим (пол, возраст) и социальным (уровень образования, трудовая занятость) параметрам. Ограничениями работы являются неодновременный набор пациентов и относительно небольшая численность групп, что обусловлено включением в них одинакового числа пациентов с сопоставимыми демографическими характеристиками.

Выраженная алекситимия выявлена у 14 (56%) пациентов с СД 2 типа, у 12 (48%) лиц с СД 2 типа и АГ, у 9 (36%) пациентов с АГ. По данным эпидемиологических исследований в общей популяции распространенность алекситимии составляет 10–13% [19]. В данном исследовании у лиц с соматической патологией (СД 2 типа, АГ и их сочетание) алекситимия выявлялась чаще, что соответствует данным литературы о повышенной частоте алекситимии у пациентов с АГ [6–8] и СД 2 типа [12, 13].

Между лицами 1-й и 2-й групп различия по величине балла шкалы TAS-26, частоте выраженной алекситимии и ее высокой вероятности отсутствовали, то есть пациенты с СД 2 типа не различались по указанным параметрам в зависимости от наличия или отсутствия у них АГ. Выраженная алекситимия обнаружена у 26 из 50 (52%) пациентов с СД 2 типа. Полученный результат соответствует данным обзора литературы [12]: частота алекситимии при СД 2 типа варьировала от 25% до 50% (в среднем 40%). В нашем исследовании у пациентов с АГ без СД и других нарушений гликемии чаще, чем у пациентов с СД 2 типа (вне зависимости от наличия АГ), выявлялось отсутствие алекситимии (12% в сравнении с 40%), был ниже балл по шкале TAS-26.

Возможным связующим звеном между алекситимией и СД 2 типа может выступать ожирение. Частота алекситимии повышена при ожирении и МС [9–11] – это доказанные факторы

Таблица 3

Антигипергликемическая терапия, ее результаты и хронические осложнения СД у пациентов 1-й и 2-й групп; Me [25;75], n (%) / Treatment of Type 2 Diabetes and results therapy, and chronic diabetes complication at patients of Group 1 and 2; Me [25; 75], n (%)

Параметр	1-я группа, СД 2 типа	2-я группа, СД 2 типа + АГ	p
Прием метформина: • все варианты терапии • монотерапия	19 (76) 4 (16)	17 (68) 3 (12)	0,75 1,0 ^Ф
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ): • все варианты терапии • монотерапия	14 (56) 1 (4)	15 (60) 1 (4)	1,0 1,0 ^Ф
Препараты инсулина (в различных режимах)	6 (24)	10 (40)	0,36
Комбинация двух препаратов: • метформин + ПСМ • метформин + инсулин • ПСМ + базальный инсулин • всего	12 (48) 0 2 (8) 14 (56)	6 (24) 5 (20) 3 (12) 14 (56)	0,14 0,05 ^Ф 1,0 ^Ф 1,0
Комбинация двух пероральных препаратов* и базального инсулина	3 (12)	3 (12)	1,0 ^Ф
HbA _{1c} , %	8,4 {6,7; 9,9}	7,9 {6,9; 9,25}	0,56
Гликемия натощак, ммоль/л	7,8 {5,9; 9,0}	7,2 {6,1; 9,23}	0,63
ППГ, ммоль/л	8,84 {7,7; 9,8}	7,6 {7,1; 9,17}	0,56
Пациенты с хроническими осложнениями СД	16 (64)	19 (76)	0,54
Количество осложнений у одного пациента	1 {1; 2}	1 {1; 2}	0,61
Диабетические микроангиопатии	8 (32)	7 (28)	1,0
Диабетическая дистальная нейропатия	12 (48)	15 (60)	0,57
Диабетические макроангиопатии	5 (20)	8 (32)	0,52

Примечание. Ф — двусторонний вариант точного критерия Фишера.
* — у 1 пациентки (1-я группа) — метформин + ситаглиптин, у остальных — метформин + ПСМ.

риска СД 2 типа [17]. Эмоциональные стрессы, которые личность не может адекватно осознать, словесно выразить и подвергнуть когнитивной переработке, могут способствовать избыточным приемам пищи и последующему увеличению массы тела [10], что, при наличии predisposing факторов, может в будущем привести к манифестации СД 2 типа. Итальянские авторы [20] выявили особенности вкусового восприятия у людей с алекситимией в виде нарушения распознавания горького вкуса и предпочтения сладкой и жирной пищи, что также может способствовать развитию и прогрессированию ожирения.

Данные о возможности коррекции алекситимии неоднозначны [21, 22]. В обзоре, посвященном результатам психотерапии у пациентов с алекситимией [22], указывается в целом на невысокую эффективность традиционной и поддерживающей психотерапии; в качестве причин этого рассматриваются сложности в осознании, дифференциации и словесном выражении пациентами эмоций. Вместе с тем

Таблица 4

Частота алекситимии и балл по шкале TAS-26 у обследованных пациентов; Me [25;75], n (%) / Frequency of alexithymia and score according to TAS-26 at examined patients; Me [25; 75], n (%)

Параметр	1-я группа, СД 2 типа	2-я группа, СД 2 типа + АГ	3-я группа, АГ	p
Выраженная алекситимия (балл TAS-26 ≥ 74)	14 (56)	12 (48)	9 (36)	0,36
Высокая вероятность алекситимии (балл TAS-26 62-73)	8 (32)	10 (40)	6 (24)	0,48
Отсутствие алекситимии (балл TAS-26 < 62)	3 (12)	3 (12)	10 (40)	0,02
Выраженная алекситимия + высокая вероятность алекситимии	22 (88)	22 (88)	15 (60)	0,02
Балл по шкале TAS-26	75 {67; 80}	72 {70; 78}	69 {59; 74}	0,062

в недавних работах обнаружены положительные результаты применения у лиц с алекситимией длительной динамической психотерапии [23], методов вербализации эмоций [24] и тренировки внимания [25], что дает основания надеяться на возможные успехи в данной сфере.

Учитывая высокую частоту алекситимии у пациентов с СД 2 типа, при их обучении может быть обоснован более конкретный, отчасти утилитарный подход с преимущественным формированием навыков (по самоконтролю гликемии, планированию питания, физической активности, контролю массы тела). В литературе сообщается [18] о проведении психологического тестирования перед началом обучения в школе диабета пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела для оптимизации работы в группе и улучшения результатов терапевтического обучения. Нельзя исключать обоснованность дифференциации групп пациентов с СД 2 типа при обучении в школе диабета в зависимости от наличия алекситимии для применения особых психологических и дидактико-методологических подходов. При СД рекомендуется включение в лечебный процесс психосоциальной поддержки, которая особенно показана при наличии психологического неблагополучия [17]. Пациенты с СД 2 типа и алекситимией, вероятно, чаще нуждаются в психологической помощи, оказываемой психотерапевтами или медицинскими психологами.

Выводы

1. Выраженная алекситимия выявлена у 26 (52%) пациентов с СД 2 типа и у 9 (36%) — с АГ; частота ее обнаружения у пациентов с СД 2 типа не зависела от наличия у них АГ. У пациентов с СД 2 типа (вне зависимости от наличия АГ) реже, чем у лиц с АГ, выявлялось отсутствие алекситимии: по 3 (12%) пациента в обеих группах пациентов с СД 2 типа, 10 (40%) пациентов с АГ (χ^2_{1-3} , $p = 0,02$).

2. У пациентов с СД 2 типа (вне зависимости от наличия у них АГ) выявлен более высокий, чем у пациентов с АГ, балл по шкале TAS-26: 74 {69; 79} vs 69 {59; 74} (Т-критерий Манна — Уитни, $p = 0,021$).

3. Высокая частота алекситимии в группе лиц с СД 2 типа указывает на значимость для них психологической помощи;

возможно, обоснованным будет учет наличия алекситимии при терапевтическом обучении. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Есин Р. Г., Горобец Е. А., Галиуллин К. Р., Есин О. Р. Алекситимия — основные направления изучения // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (12): 148–151.
[Esin R. G., Gorobets E. A., Galiullin K. R., Esin O. R. Alexithymia — baseline trends of research // Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S. S. Korsakova. 2014; 114 (12): 148–151. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412148-151>.
2. Hirola A., Pirkola S., Karukivi M., Markkula N., Bagby R. M., Joukamaa M., Jula A., Kronholm E., Saarijärvi S., Salminen J. K., Suvisaari J., Taylor G., Mattila A. K. An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia over 11 years in a Finnish general population // J Psychosom Res. 2017; 95: 81–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.02.007>.
3. Ho N., Wong M., Lee T. Neural connectivity of alexithymia: specific association with major depressive disorder // J Affect Disord. 2016; 193: 362–372. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.057>.
4. Silva H., Freitas J., Moreira S., Santos A., Almeida V. Alexithymia and psychopathology in patients with acute myocardial infarction // Acta Cardiol. 2016; 71 (2): 213–220. <https://doi.org/10.2143/AC.71.2.3141852>.
5. Innamorati M., Chetta A., Antonucci C., Bettini E., Aiello M., Montani A., Parisoli C., Belvederi Murri M., Brugnoli R., Pisi M., Pompili M., Amore M. Alexithymia and self-reflectiveness in bronchial asthma // Riv Psichiatr. 2015; 50 (5): 245–252. <https://doi.org/10.1708/2040.22168>.
6. Di Trani M., Mariani R., Renzi A., Greenman P. S., Solano L. Alexithymia according to Bucci's multiple code theory: A preliminary investigation with healthy and hypertensive individuals // J Psychol Psychother. 2018; 91 (2): 232–247. <https://doi.org/10.1111/papt.12158>.
7. Piotrowska-Polrolnik M., Holas P., Kreitz I., Symonides B. Relationship between alexithymia and variability of blood pressure measured with ABPM in hypertensive patients // Gen Hosp Psychiatry. 2019; 60: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.04.014>.
8. Casagrande M., Mingarelli A., Guarino A., Favieri F., Boncompagni I., Germano R., Germano G., Forte G. Alexithymia: a facet of uncontrolled hypertension // Int J Psychophysiol. 2019; 146: 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.09.006>.
9. Karukivi M., Jula A., Hutri-Kahonen N., Juonala M., Raitakari O. Is alexithymia associated with metabolic syndrome? A study in a healthy adult population // Psychiatry Res. 2016; 236: 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.12.034>.
10. Fernandes J., Ferriera-Santos F., Miller K., Torres S. Emotional processing in obesity: a systematic review and exploratory meta-analysis // Obes Rev. 2018; 19 (1): 111–120. <https://doi.org/10.1111/obr.1260>.
11. Casagrande M., Boncompagni I., Forte G., Favieri F., Guarino A., Favieri F. Emotion and overeating behavior: effects of alexithymia and emotional regulation on overweight and obesity // Eat Weight Disord. 2020; 25 (5): 1333–1345. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00767-9>.
12. Martino G., Caputo A., Vicario C. M., Catalano A., Schwarz P., Quattropani M. C. The relationships between alexithymia and type 2 diabetes: a systematic review // Front Psychol. 2020; 11: 2026–2032. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02026>.
13. Avci D., Kelleci M. Alexithymia in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of anxiety, depression, and glycemic control // Patient Prefer Adherence. 2016; 10: 1271–1277. <https://doi.org/10.2147/PPA.S110903>.
14. Шальнова С. А., Дранкина А. М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 2602.
[Shalnova S. A., Drapkina A. M. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020; 19 (3): 2602. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2602>.
15. Слобожанинова Е. В., Савиных Е. А., Чепурных А. Я., Шамсутдинова Р. А.

Взаимосвязь личностной тревожности и типа темперамента с приверженностью к лечению у больных гипертонической болезнью // Вятский медицинский вестник. 2020; 3 (67): 81–84.

[Slobozhaninova E. V., Savinykh E. A., Chepurnykh A. Ya., Shamsutdinova R. A. Influence of anxiety and temperament type of patients with hypertension on treatment compliance // Vyatskij medicinskii vestnik. 2020; 3 (67): 81–84. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10112>.

16. Дедов И. И., Шестакова М. В., Видулова О. К., Исаков М. А., Железнякова А. В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 // Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4–61.
[Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Isakov M. A., Zheleznyakova A. V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018 // Sakharnyi diabet. 2019; 22 (2S): 4–61. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск) / Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. // Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–212.
[Standards of specialized diabetes care / Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. (9th edition) // Sakharnyi diabet. 2019; 22 (S1): 1–212. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
18. Андреева С. И., Рудина Л. М., Савельева Л. В., Гуркина М. В., Суркова Е. В., Галстян Г. Р., Шестакова М. В. Психологическая составляющая комплексной программы модификации образа жизни пациентов с избыточной массой тела (ожирением) и сахарным диабетом 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2018; 64 (2): 93–104.
[Andreeva S. I., Rudina L. M., Savelyeva L. V., Gurkina M. V., Surkova E. V., Galstyan G. R., Shestakova M. V. The psychological component of comprehensive lifestyle modification program in overweight (obese) patients with type 2 diabetes mellitus // Problemy endokrinologii. 2018; 64 (2): 93–104. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl9420>.
19. Mattila A. K., Salminen J. K., Nummi T., Joukamaa M. Age is strongly associated with alexithymia in the general population // J Psychosom Res. 2006; 61 (5): 629–635. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.04.013>.
20. Robino A., Mezzavilla M., Pirastu N., La Blanca M., Gasparini P., Carlino D., Tepper B. J. Understanding the role of personality and alexithymia in food preferences and PROP taste perception // Physiol Behav. 2016; 57: 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.022>.
21. Quirry L. C., Taylor G. J., McBride C., Bagby R. M. Relationships among alexithymia, therapeutic alliance, and psychotherapy outcome in major depressive disorder // Psychiatry Res. 2017; 254: 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.047>.
22. Ogrodniczuk J. S., Piper W. E., Joyce A. S. Effect of alexithymia on the process and outcome of psychotherapy: a programmatic review // Psychiatry Res. 2011; 90: 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.026>.
23. Khademi M., Haidhadi M., Faramarzi M. The role of the long-term psychodynamic psychotherapy in improving attachment patterns, defense styles, and alexithymia in patients with depressive/anxiety disorders // Trends Psychiatry Psychother. 2019; 41 (1): 43–50. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0144>.
24. Edwards E., Shivaji S., Wupperman P. The Emotion Mapping Activity: preliminary evaluation of a mindfulness-informed exercise to improve emotion labeling in alexithymic persons // Scand J Psychol. 2018; 59 (3): 319–327. <https://doi.org/10.1111/sjop.12438>.
25. Norman H., Marzano L., Coulson M., Oskis A. Effects of mindfulness-based interventions on alexithymia: a systematic review // Evid Based Ment Health. 2019; 22 (1): 36–43. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300029>.

Сведения об авторе:

Сапожникова Ирина Евгеньевна, к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 610998, Россия, Киров, ул. Карла Маркса, 112; irina_sapoznikova@rambler.ru

Information about the author:

Irina E. Sapozhnikova, MD, endocrinologist, Associate Professor of the Internal Medicine Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Karl Marx str., Kirov, 610998, Russia; irina_sapoznikova@rambler.ru

Поступила/Received 08.06.2021

Принята в печать/Accepted 28.01.2022

Возраст-ассоциированные заболевания и менопаузальная гормональная терапия — фокус на прогестагены

Е. Н. Карева^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-9441-3468, kareva_e_n@staff.sechenov.ru

¹ Институт биодизайна и моделирования сложных систем, Научно-технологический парк биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119019, Россия, Москва, Никитский бульвар, 13

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. Гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения симптомов менопаузы. Польза применения менопаузальной гормональной терапии перевешивает риски у соматически здоровых женщин. Однако ситуация усложняется у женщин с одним или несколькими хроническими заболеваниями. Это в первую очередь возраст-ассоциированные заболевания, такие как гипертоническая болезнь, ожирение, жировая болезнь печени, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, а также варикозная болезнь вен нижних конечностей и другие. В патогенезе перечисленных состояний участвуют факторы, находящиеся под гормональным контролем, поэтому применение гормоноактивных соединений может оказать как сано-генетическое влияние, так и усугубить болезненное состояние пациентки. Оптимизация менопаузальной гормональной терапии требует углубленной информации о влиянии гормонов и их синтетических аналогов на биохимические контрольные точки возраст-ассоциированных заболеваний. Фармакологический эффект менопаузальной гормональной терапии зависит не только от дозы и длительности, но и от времени старта, что переводит применение гормонов из терапевтической в профилактическую плоскость. Гестагенный компонент менопаузальной гормональной терапии за счет дополнительных свойств может снижать положительный метаболический эффект эстрогена. Сравнительный анализ свойств гестагенов показал, что микронизированный прогестерон и дидрогестерон являются наиболее безопасными вариантами, с более низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, тромбоэмболии и рака молочной железы по сравнению с другими прогестагенами и служат препаратами выбора у женщин с высокой плотностью ткани молочной железы, диабетом, ожирением, курящих и с факторами риска венозной тромбоэмболии. Фармакокинетическое профилирование показывает ряд преимуществ дидрогестерона: надежный количественный учет, отсутствие биологически активных метаболитов (меньше побочных эффектов, в том числе центральных), меньше противопоказаний к назначению. В этой статье мы представляем данные, касающиеся особенностей использования менопаузальной гормональной терапии у женщин с хроническими заболеваниями, такими как ожирение, гипертония, дислипидемия, диабет, венозная тромбоэмболия.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, постменопауза, факторы риска, пути введения, фармакокинетика, прогестагены, прогестерон, дидрогестерон.

Для цитирования: Карева Е. Н. Возраст-ассоциированные заболевания и менопаузальная гормональная терапия — фокус на прогестагены // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 27-33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.004

Age-related diseases and menopausal hormone therapy — focus on progestogens

Elena N. Kareva^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-9441-3468, kareva_e_n@staff.sechenov.ru

¹ Institute of Biodesign and Complex Systems Modeling, Science and Technology Park of Biomedicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 13 Nikitsky Boulevard, Moscow, 119019, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. Hormone therapy is the most effective treatment for menopausal symptoms. The benefits of using menopausal hormone therapy outweigh the risks for healthy women. However, the situation is more complicated in women with one or more chronic diseases. These are primarily age-associated diseases, such as hypertension, obesity, fatty liver disease, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, as well as varicose veins of the lower extremities and others. Factors under hormonal control are involved in the pathogenesis of these conditions,

so the use of hormone-active compounds can have both a sanogenetic effect and exacerbate the patient's morbid condition. Optimization of menopausal hormone therapy requires in-depth knowledge of the effects of hormones and their synthetic analogs on the biochemical checkpoints of age-related diseases. The pharmacological effect of menopausal hormone therapy depends not only on the dose and duration, but also on the time of onset, which translates the use of hormones from a therapeutic plane into a prophylactic one. The gestagenic component of MHT, due to additional properties, can reduce the positive metabolic effect of estrogens. A comparative analysis of the properties of progestogens showed that micronized progesterone and dydrogesterone are the safest options, with a lower risk of cardiovascular disease, thromboembolism and breast cancer compared to other progestogens, and are the drugs of choice in women with high breast tissue density, diabetes mellitus, obesity, smokers and risk factors for venous thromboembolism. Pharmacokinetic profiling shows a number of advantages of dydrogesterone: reliable quantitative accounting, the absence of biologically active metabolites (fewer side effects, including central ones), fewer contraindications for prescribing. This article presents data on the features of the use of menopausal hormone therapy in women with such chronic diseases as obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, venous thromboembolism. **Keywords:** menopausal hormone therapy, postmenopause, risk factors, routes of administration, pharmacokinetics, gestagens, progesterone, dydrogesterone.

For citation: Kareva E. N. Age-related diseases and MHT — focus on progestogens // *Lechaschi Vrach.* 2022; 3 (25): 27-33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.004

Преимущества менопаузальной гормональной терапии (МГТ) перевешивают риски у более молодых соматически здоровых женщин с симптомами менопаузы в возрасте до 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы [1]. Однако около 80% женщин старше 55 лет имеют хотя бы одно хроническое заболевание [2]. Это в первую очередь возраст-ассоциированные заболевания, такие как гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение, жировая болезнь печени, атеросклероз, сахарный диабет (СД) 2 типа, а также варикозная болезнь вен нижних конечностей и др. В патогенезе перечисленных состояний участвуют факторы, находящиеся под гормональным контролем, поэтому применение гормональных соединений может оказать как саногенетическое влияние, так и усугубить болезненное состояние пациентки. Дополнительную особенность применению МГТ придает патогенез заболеваний, являющихся противопоказанием к назначению МГТ. Пример — ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая развивается у женщин в том числе по причине длительного дефицита эндогенных эстрогенов. Следовательно, вовремя начатая терапия не даст появиться и причинам отказа от нее.

Препараты МГТ

Эстроген является основным компонентом МГТ, облегчающим вазомоторные и урогенитальные симптомы менопаузы у женщины и защищающим от остеопороза [3]. Введенный в начале менопаузы эстроген также ослабляет атеросклеротический процесс, тем самым защищая женщин от ИБС, что особенно важно у женщин с ранней менопаузой [4]. Женщинам с интактной маткой дополнительно требуется гестагенный компонент в составе МГТ для предотвращения гиперплазии и снижения риска рака эндометрия [5].

Фармакология прогестагенов

Прогестагены — это собирательный термин, который включает природный прогестерон, дидрогестерон (стереоизомер прогестерона) и ряд синтетических соединений, имитирующих действие эндогенного прогестерона. Хотя прогестагены значительно различаются по своей молекулярной структуре, все они являются производными прогестерона, тестостерона или спиронолактона. Прогестагены, используемые для МГТ в клинической практике в Европе, включают прогестерон, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона ацетат (норэтиндрон), номегестрола ацетат, левоноргестрел и диеногест.

Помимо связывания с рецепторами прогестерона, прогестагены могут в разной степени взаимодействовать с другими ядерными рецепторами (андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов), и это может обеспечивать как дополнительные метаболические бонусы, так и влиять на переносимость препаратов. Например, андрогенные прогестагены могут противодействовать влиянию эстрогена на углеводный и липидный обмен, синтез факторов свертывания крови и фибринолиза, ангиотензиногена и гормоносвязывающих глобулинов. Так, прогестагены с глюкокортикоидной активностью могут повышать прокоагулянтную активность. Андрогенные прогестагены могут ослаблять вызванную эстрогеном гиперкоагуляцию и риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [6]. Прогестагены с антиандрогенным действием могут быть полезны для лечения андрогенных кожных проявлений. Прогестагены с антиминералокортикоидными свойствами могут вызывать временное уменьшение вызванной альдостероном задержки жидкости у предрасположенных пациентов, борясь с отечностью и снижая артериальное давление (АД) [7]. Выбор прогестагена для МГТ требует понимания всех рисков и преимуществ, связанных с их метаболическими профилями. Хотя прямых клинических сравнений прогестагенов не проводилось, данные о биологическом и клиническом воздействии отдельных прогестагенов на эндометрий, молочные железы, сердечно-сосудистую систему (ССС), кости и головной мозг уже рассматривались ранее [5, 8].

Прогестагены для МГТ доступны в виде отдельных препаратов для параллельного применения с локальными эстрогенами или в виде фиксированных комбинаций с эстрадиолом для системного применения. Наличие нескольких вариантов лекарственных форм МГТ облегчает индивидуализацию лечения с точки зрения дозировки и состава. Пути введения МГТ включают пероральный, вагинальный, чрескожный и внутриматочный (интраназальный и сублингвальный пока не получили широкого применения). Прогестерон для использования в МГТ микронизируется для повышения его биодоступности, его обычно вводят перорально, вагинально или трансдермально [9]. Дидрогестерон может применяться перорально в качестве монотерапии (Дюфастон®), а также в комбинации с эстрадиолом (Фемостон®). Другие прогестагены обычно вводят перорально, хотя некоторые из них доступны в виде внутриматочной системы (левоноргестрел) или могут быть включены в состав трансдермального пластыря с эстрогеном.

При выборе лечения необходимо учитывать преимущества и недостатки, связанные с каждым путем введения. В частности, для получения положительных эффектов эстрогена на углеводный и липидный метаболизм, в реализации которых ведущую роль играет печень, необходимо его пероральное введение. Однако печень опосредует эффект эстрадиола на синтез прокоагулянтных факторов, поэтому у пациентов с высоким риском ВТЭ эстроген должен миновать печень, в этих случаях предпочтительно его трансдермальное введение. Сразу отметим, что такой путь введения не обеспечивает в должной мере положительных метаболических эффектов эстрогенов. Но даже чрескожное введение эстрадиола повышает пролиферацию эндометрия, которой должны противодействовать прогестагены. Из прогестагенов с благоприятным метаболическим профилем предпочтительны прогестерон и дидрогестерон. Трансдермальный микронизированный прогестерон практически весь метаболизируется в коже и не способен защитить эндометрий, таким пациентам локальную форму эстрогена целесообразно поддерживать пероральным прогестином.

Поскольку риски и преимущества МГТ различаются в зависимости от типа, дозы, состава, пути введения, продолжительности использования и времени начала лечения [10], лечащие врачи должны быть хорошо информированы для оптимизации лечения [11]. МГТ, включая ее прогестагенный компонент, должна быть адаптирована к каждой женщине и иметь самый безопасный профиль в отношении рака молочной железы (РМЖ) и ССЗ, а также учитывать специфические потребности пациентки и цели лечения.

Выбор прогестагена

Переносимость прогестагенов у женщин значительно различается. Терапию следует начинать с прогестагена с наиболее благоприятным профилем безопасности [12]. Международные и национальные научные общества по менопаузе рекомендуют из всех гестагенов в МГТ применять микронизированный прогестерон или дидрогестерон в дополнение к эстрогенам для снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тромбоэмболии и РМЖ [13]. Прогестерон и дидрогестерон с меньшей вероятностью, чем андрогенные прогестагены, ослабляют положительное влияние эстрогенов на метаболизм липопротеинов, что может иметь значение для пациентов с высоким риском ССЗ [14].

Назначение МГТ

Цель ведения женщин в постменопаузе предполагает не только устранение первоначальных симптомов, но и уменьшение рисков отдаленных постменопаузальных событий. МГТ является частью общей стратегии курации пациенток старшей возрастной группы, которая включает изменения образа жизни, направленные на укрепление здоровья, такие как воздержание от курения, здоровое питание, регулярная физическая активность, умеренное потребление алкоголя и контроль веса [15].

Руководящие принципы МГТ требуют начинать терапию с самой низкой эффективной дозы и повышать ее по мере необходимости в зависимости от клинического ответа [16]. Полностью эффективная доза будет варьировать в зависимости от возраста, типа и тяжести симптомов, индекса массы тела (ИМТ), времени после менопаузы и толщины эндометрия. Доза будет нуждаться в корректировке в течение терапии [10].

В Европе предпочтительным эстрогеном для МГТ является эстрадиол, а предпочтительным прогестагеном — обычно микронизированный прогестерон или дидрогестерон. Оценка риска для выявления сопутствующих заболеваний необходима всем кандидаткам на МГТ, для чего в настоящее время разработаны специальные инструменты:

- 1) оценка риска остеопороза (FRAX®);
- 2) РМЖ (IBIS);
- 3) ССЗ (SCORE);
- 4) диабета (QDiabetes®) [8].

В целом оценка сопутствующих заболеваний может дать информацию о выборе препарата и пути его введения для минимизации рисков.

Метаболические нарушения

У женщин в возрасте 50–59 лет, которым требуется помощь для облегчения симптомов менопаузы, МГТ может улучшить профиль сердечно-сосудистого риска путем изменения определенных метаболических параметров [17]. Эстроген благотворно влияет на уровень глюкозы в крови, чувствительность тканей к инсулину, уровни холестерина липопротеинов низкой (Хс-ЛПНП) и высокой (Хс-ЛПВП) плотности [18]. Прогестагены по своей способности противодействовать положительным метаболическим эффектам эстрогенов можно расположить в следующей последовательности (от наименьшего к наибольшему): дидрогестерон и медрогестон, прогестерон, ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат, трансдермальный норэтиндрона ацетат, норгестрел и пероральный норэтиндрона ацетат [8, 19].

Дислипидемия

Менопаузальный переход сопровождается изменениями ряда показателей липидного обмена. Уровни общего холестерина, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В резко возрастают в этот период и не зависят от возраста [20]. У женщин в постменопаузе уровни триглицеридов (ТГ) и Хс-ЛПВП в крови являются более важными факторами риска ССЗ, чем у мужчин [21]. Хотя все эстрогены снижают уровень Хс-ЛПНП и повышают уровень Хс-ЛПВП, параллельно они повышают уровень ТГ. Путь введения эстрогена также влияет на параметры липидного метаболизма. Повышение уровня ТГ и Хс-ЛПВП в основном наблюдается при пероральной монотерапии эстрогенами, тогда как комбинация эстрогена и гестагена чаще приводит к меньшему эффекту, в то время как трансдермальные эстрогены не показали эффективности по данному параметру в краткосрочных исследованиях [22]. Однако долгосрочные исследования показывают, что трансдермальный эстроген может привести к снижению общего уровня холестерина и Хс-ЛПНП без существенного влияния на уровни Хс-ЛПВП и ТГ. Дидрогестерон и левоноргестрел (в составе внутриматочной системы) практически нейтральны в этом отношении и не препятствуют эффектам эстрогена.

Таким образом, трансдермальное введение эстрогена может быть наиболее подходящим у женщин с гиперлипидемией и гипертриглицеридемией, тогда как пероральный эстроген больше подходит женщинам с низким уровнем Хс-ЛПВП. Среди прогестагенов, обычно используемых в составе МГТ, прогестерон, дидрогестерон [23] и номегестрола ацетат оказывают нейтральное влияние на эстроген-индуцированные модификации липидов крови; андрогенные гестагены противодействуют эффектам эстрогена — норэтистерона ацетат ослабляет благотворное влияние эстрадиола на Хс-ЛПВП,

но благоприятно влияет на уровень ТГ, Хс-ЛПНП и Хс-ЛПОНП; и антиандрогенные гестагены (дроспиренон) не мешают эстрогенам [14].

При анализе вопроса о применении МГТ у женщины с дислипидемией ее общий риск ССЗ следует рассматривать в контексте сопутствующих заболеваний, влияющих на этот риск. МГТ следует избегать у женщин с уже существующими ССЗ и с их высоким риском. У женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет после последней менструации МГТ оказывает благоприятное или нейтральное влияние на показатели липидного обмена и общий риск ССЗ.

Ожирение

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2016 г., почти половина всех взрослых женщин в мире страдают избыточным весом (ИМТ – 25-29,9 кг/м²) или ожирением (ИМТ $\geq$ 30 кг/м²) [24]. Показатели ожирения заметно увеличиваются с возрастом [25]. Важно, что увеличивается не просто ИМТ, а растет доля висцеральной жировой ткани, ассоциированной с высоким риском таких метаболических осложнений, как СД 2 типа, ГБ, дислипидемия, метаболический синдром и, в конечном итоге, ИБС [26]. Прибавка веса у женщин в переходный период является следствием как хронологического старения [27], так и дефицита эстрогенов [28].

Помимо метаболических осложнений и повышенного риска ИБС, ожирение повышает риск ВТЭ и некоторых гормонозависимых видов рака, включая РМЖ и рак эндометрия. Эти факторы необходимо учитывать при принятии решений относительно применения МГТ. С другой стороны, женщины в перименопаузе с ожирением чаще сообщают о более тяжелых менопаузальных симптомах, что актуализирует их потребность в эффективных методах лечения.

В исследовании Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) женщины, получавшие эквилинеэстрогены (в комбинации с гестагеном или без), весили примерно на 1 кг меньше женщин из группы плацебо после 3-летнего периода наблюдения [29]. Использование МГТ не подходит и не рекомендуется для лечения абдоминального ожирения, но если такая терапия используется для коррекции менопаузальных симптомов, то она, вероятно, приведет к профилактике ожирения. Очевидно, что положительное действие эстрогена на липидный обмен осуществляется за счет его эффектов на печень и выражено в большей степени при пероральном применении МГТ по сравнению с трансдермальным путем введения [30].

Сахарный диабет

Имеются убедительные доказательства того, что МГТ улучшает гликемический контроль и резистентность к инсулину у женщин в постменопаузе с СД 2 типа и без него. Положительный эффект МГТ на углеводный обмен, по-видимому, является результатом множества физиологических механизмов, включая изменения в распределении жира с уменьшением висцерального ожирения, снижением резистентности к инсулину и усилением секреции инсулина. Пероральные эстрогены имеют преимущество в отношении улучшения чувствительности тканей к инсулину по сравнению с биоэквивалентными трансдермальными дозами эстрадиола.

Учитывая благотворное влияние МГТ на углеводный обмен и другие компоненты метаболического синдрома, не следует избегать применения МГТ у женщин в постменопаузе с

СД 2 типа, ее следует подбирать индивидуально. Женщины с СД 2 типа могут быть отличными кандидатами на МГТ при соответствующих клинических обстоятельствах и после оценки риска ССЗ и симптомов менопаузы. У пациенток с СД 2 типа с нормальным весом и низким риском ССЗ пероральный эстроген будет предпочтительнее [31]. У женщин с ожирением, СД 2 типа и повышенным риском ССЗ трансдермальное введение эстрогена обладает преимуществом из-за более благоприятного воздействия на маркеры воспаления и ТГ, а также более низкого риска ВТЭ. В любом случае прогестагены с нейтральным влиянием на метаболизм глюкозы, такие как микронизированный прогестерон или дидрогестерон, следует использовать у женщин с резистентностью к инсулину или СД 2 типа [32].

Гипертония

Артериальная гипертония (АГ) – наиболее распространенный модифицируемый фактор риска ССЗ. Она чаще встречается у мужчин, чем у женщин, в возрасте до 50 лет, но ситуация диаметрально меняется в старшем возрасте [33]. Более того, неблагоприятные сосудистые изменения, вызванные гипертонией, не только развиваются раньше у женщин, но и прогрессируют быстрее [34]. Факторы риска АГ у женщин в постменопаузе включают генетическую предрасположенность, старение, ожирение, отсутствие физической активности, повышенное потребление натрия, диабет и преэклампсию в анамнезе [35]. АГ не является противопоказанием для МГТ, однако следует контролировать АД, чтобы свести к минимуму риск ССЗ.

Женщины имеют более низкое АД до перехода к менопаузе, что позволяет предположить, что дефицит половых гормонов играет заметную роль в генезе гипертонии [36]. Однако продольные и поперечные исследования связи между менопаузальным статусом и изменениями АД дали противоречивые результаты [37]. Повышенная предрасположенность к АГ у женщин среднего возраста может быть результатом хронологического старения. МГТ иногда избегают у женщин с АГ из-за убеждения, что она оказывает неблагоприятное влияние на АД. Однако текущие научные данные, в том числе данные рандомизированных контролируемых клинических испытаний, не подтверждают отрицательного влияния МГТ на АД у молодых женщин в постменопаузе с нормотонзией или гипертонией [38].

Влияние эстрогенов на АД является многофакторным и связано с индивидуальной реакцией пациента [39]. Эстрогены могут снижать АД за счет усиления вазодилатации, как эндотелий-зависимой, так и независимой, за счет уменьшения выброса адреналина и норадреналина и нормализации вегетативного контроля ССС. С другой стороны, эстрогены могут стимулировать синтез ангиотензина в печени, что, в свою очередь, повышает уровень альдостерона в плазме за счет активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Поэтому у предрасположенных женщин эстрогены могут вызывать задержку натрия и воды. Трансдермальный эстроген в низких дозах может быть предпочтительнее у пациенток с АГ [16].

Прогестины по-разному влияют на обмен натрия – от чрезмерной задержки до стимуляции его секреции. Прогестерон конкурирует с альдостероном, вызывая дозозависимый натрийуретический эффект. Дроспиренон оказывает антиминералокортикоидное действие, о чем свидетельствует повышение активности ренина и концентрации альдостерона в плазме. При назначении МГТ, содержащей эстрадиол с норэтистероном, наблюдается увеличение как систоличе-

ского, так и диастолического АД у женщин с АГ, возможно, из-за андрогенной активности [40]. И наоборот, показано снижение АД у женщин в ответ на прием эстрадиола с дидрогестероном или эстрадиола с гестоденом. Таким образом, общее влияние МГТ на АД связано с индивидуальной реакцией на активацию РАС, а с другой стороны, с дозой и типом используемых молекул.

Микронизированный прогестерон, дидрогестерон и дроспиренон противодействуют эффекту удержания натрия эстрогенами. Этим прогестинам следует отдавать предпочтение у пациенток с пограничной гипертензией и у всех женщин с тенденцией к задержке натрия [41]. Однако дроспиренон кроме антиминералокортикоидной активности несет антиандрогенный потенциал, который может объяснять выявленную способность дроспиренона удлинять интервал QTc [42]. Этот факт был подтвержден Европейской базой данных фармаконадзора, которая показала более высокую частоту сообщений о подозрении на желудочковые аритмии, вызванные препаратами, содержащими дроспиренон, по сравнению с левоноргестрелом. Авторы настаивают на необходимости дополнительных исследований для проверки связи антиандрогенности гестагена с удлинением интервала QTc. Тем не менее, независимо от механизма, для дроспиренона показано потенциальное проаритмогенное действие, которое может повышать риск ССЗ.

При принятии решения о применении препаратов МГТ у женщины с предшествующей АГ следует учитывать ее общий риск ССЗ. Использование МГТ целесообразно для лечения беспокоящих симптомов менопаузы у женщин в возрасте до 60 лет, в течение 10 лет после последнего менструального цикла и не подверженных высокому риску ССЗ.

Венозная тромбоэмболия

Годовая заболеваемость ВТЭ составляет 117 на 100 000 человек, частота увеличивается с возрастом, почти удваиваясь у женщин в возрасте от 25 до 50 лет (от 51 до 123 на 100 000 в год) [43]. К факторам риска ВТЭ, характерным для женщин, относятся беременность и использование комбинированных пероральных контрацептивов. Другие факторы риска, связанные с ВТЭ, включают ожирение, обширные хирургические вмешательства, травмы, неподвижность, злокачественные новообразования, предшествующую тромбоэмболию и курение [44]. Варикозная болезнь вен нижних конечностей не является непосредственным фактором риска тромбозов, а следовательно, и противопоказанием к назначению МГТ. Риск ВТЭ при использовании МГТ (доза эстрадиола более 0,5 мг) в целом повышен по сравнению с плацебо, но этот риск ниже, если лечение начато в течение 10 лет после последней менструации [45]. При этом тип, доза, форма и способ введения МГТ влияют на риски ВТЭ. Снижение дозы перорального эстрогена может снизить риск по сравнению с его стандартными (1 мг) и высокими дозами [46]. Ультранизкие дозы эстрадиола (0,5 мг) положительно влияют на систему гемостаза за счет активации фибринолиза и отсутствия эффекта на синтез тромбина и поэтому могут рассматриваться как безопасные даже у женщин с наличием косвенных факторов риска венозного тромбоза (варикозной болезни вен нижних конечностей, избыточной массы тела, гиподинамии и пр.) [47]. Ряд исследований ранее позволял предположить, что трансдермальный путь, возможно, ассоциирован с наименьшим риском тромбоэмболии [48]. Однако в недавнем исследовании было показано, что путь введения эстрогена (пероральный vs трансдермальный) не влияет на риск веноз-

ных тромбозов [49]. При этом тип гестагена, используемого женщинами с интактной маткой, влияет на риск ВТЭ: так, микронизированный прогестерон и дидрогестерон [50] связаны с наименьшим риском ВТЭ, чем другие гестагены [51].

У женщин с ВТЭ в анамнезе следует рассмотреть негормональные варианты лечения симптомов менопаузы (фитоэстрогены на основе транс-ресвератрола [52]).

По данным некоторых авторов, комбинация трансдермального эстрогена в сочетании с дидрогестероном или микронизированным прогестероном может быть связана с наименьшим риском ВТЭ [53]. Однако микронизированный прогестерон не всегда хорошо переносится пациентками из-за его влияния на центральную нервную систему. Как стереоизомер прогестерона, дидрогестерон не проявляет таких эффектов и может быть использован в качестве оптимальной альтернативы. Фармакокинетическое профилирование показывает ряд особенностей дидрогестерона относительно прогестерона (микронизированного) [19]: более высокая активность (дозы для защиты эндометрия 5–10 мг vs 100–300 мг), лучшая биодоступность (28% vs < 5%), отсутствие биологически активных метаболитов (меньше побочных эффектов, в том числе центральных), надежный количественный учет, возможность фармакологического мониторинга, меньше противопоказаний к назначению.

Заключение

Принятие решения об использовании МГТ у женщин с симптомами менопаузы может быть сложным, особенно при наличии у них хронических заболеваний. Некоторые из наиболее распространенных состояний, включая ожирение, АГ, дислипидемию и СД 2 типа, не являются противопоказаниями к использованию МГТ, хотя решение принимается с учетом возможных рисков. Трансдермальный путь введения эстрогенов может быть предпочтительнее перорального у женщин с ожирением, СД 2 типа, заболеваниями желчного пузыря и особенно у пациенток с большим количеством сопутствующих заболеваний и тяжелой менопаузальной симптоматикой. Принятие решения о применении МГТ у женщин с факторами риска ВТЭ должно быть индивидуальным и включать оценку риска возможной ВТЭ, а также тяжести симптомов менопаузы. У пациенток с тромбоэмболиями в анамнезе следует отдавать предпочтение альтернативным способам коррекции эстроген-дефицитных проявлений, например фитоэстрогенам нового поколения на основе транс-ресвератрола.

К эстрогенам добавляют прогестагены для обеспечения защиты эндометрия у женщин с маткой. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон демонстрируют минимальные риски ССЗ, тромбоэмболии и РМЖ по сравнению с другими прогестагенами. Дидрогестерон является более метаболически стабильным прогестагеном, чем прогестерон, и имеет лучший профиль безопасности (меньше противопоказаний к назначению). При этом пероральный дидрогестерон удобен для применения в комбинации с локальным эстрогеном у женщин с интактной маткой. Для удобства выбора и применения МГТ разработана целая линейка препаратов (Фемостон®), которая покрывает весь спектр потребностей женщин с менопаузальными симптомами, с разными дозами эстрадиола и дидрогестерона, с отработанными схемами индивидуального подбора препарата, логичными переходами между вариантами [54]. Раннее назначение МГТ является доказанно рациональным, именно в таком режиме в полной мере открывается

профилактический потенциал данной терапии: не дать проявиться метаболическим последствиям дефицита гормонов с появлением противопоказаний к МГТ. Вовремя начатая терапия позволяет предупредить развитие метаболических нарушений у женщины в такой степени, что ей потребуются использовать не самый удобный путь введения препаратов — трандермальный.

МГТ, включая выбор прогестагена в ее составе, должна быть индивидуализирована в соответствии с анамнезом пациентки и целями лечения. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Kapoor E., Kling J. M., Lobo A. S., Faubion S. S. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101578>.
2. Percent of U.S. Adults 55 and Over with Chronic Conditions. In: *Prevention CfDCA*, ed2008.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (NG23). Menopause: diagnosis and management. Published date: 12 November 2015. Last updated: 5 December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>. Accessed October 27, 2020.
4. Lobo R. A., Pickar J. H., Stevenson J. C., et al. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause // *Atherosclerosis*. 2016; 254: 282-290. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005>.
5. Mueck A. O., Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018; 37 (2). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0033>.
6. Wiegatz I., Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens // *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006; 11 (3): 153-161. <https://doi.org/10.1080/13625180600772741>.
7. Van Heertum K., Liu J. Differential effects of progestogens used for menopausal hormone therapy // *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 61 (3): 454-462. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000364>.
8. Stevenson J. C., Rozenberg S., Maffei S., Egarter C., Stute P., Römer T. Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference // *Drugs in Context*. 2020; 9: 2020-10-1. DOI: 10.7573/dic.2020-10-1.
9. Stute P., Neulen J., Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review // *Climacteric*. 2016; 19 (4): 316-328. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1187123>.
10. Gambacciani M., Biglia N., Cagnacci A., et al. Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society // *Minerva Ginecol*. 2018; 70 (1): 27-34. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04151-X>.
11. Shufelt C., Manson J. Managing menopause by combining evidence with clinical judgment // *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 61 (3): 470-479. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000378>.
12. Palacios S., Mejía A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy // *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15 (11): 1515-1525. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1223041>.
13. Ruan X., Mueck A. O. The choice of progestogen for HRT in menopausal women: breast cancer risk is a major issue // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018; 37 (1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0019>.
14. Jiang Y., Tian W. The effects of progestones on blood lipids in hormone replacement therapy // *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 219. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0612-5>.
15. Neves-E-Castro M., Birkhauser M., Samsioe G., et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health // *Maturitas*. 2015; 81 (1): 88-92. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.003>.
16. Stuenkel C. A., Davis S. R., Gompel A., et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (11): 3975-4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>.
17. Baber R. J., Panay N., Fenton A., et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109-150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
18. Mauvais-Jarvis F., Manson J. E., Stevenson J. C., et al. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications // *Endocr Rev*. 2017; 38 (3): 173-188. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1146>.
19. Stanczyk F. Z., Hapgood J. P., Winer Sh., Mishell D. R. Jr. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects // *Endocrine Reviews*. 2013; 34 (2): 171-208. DOI: 10.1210/er.2012-1008.
20. Thurston R. C., Karvonen-Gutierrez C. A., Derby C. A., El Khoudary S. R., Kravitz H. M., Manson J. E. Menopause versus chronologic aging: their roles in women's health // *Menopause*. 2018; 25 (8): 849-854.
21. Roeters van Lennep J. E., Westerveld H. T., Erkelens D. W., et al. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender // *Cardiovasc Res*. 2002; 53 (3): 538-549. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00388-1](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00388-1).
22. Godsland I. F. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000 // *Fertil Steril*. 2001; 75 (5): 898-915. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)01699-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)01699-5).
23. Kuba V. M., Teixeira M. A., Meirelles R. M., et al. Dihydroprogesterone does not reverse the cardiovascular benefits of percutaneous estradiol // *Climacteric*. 2013; 16 (1): 54-61. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.672843>.
24. Overweight and Obesity World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Published 2016. Accessed April 8, 2021, 2021.
25. Flegal K. M., Kruszon-Moran D., Carroll M. D., Fryar C. D., Ogden C. L. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014 // *Jama*. 2016; 315 (21): 2284-2291.
26. Khoudary S. R., Aggarwal B., Beckie T. M., et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation*. 2020; 142 (25): e506-e532.
27. Davis S. R., Castelo-Branco C., Chedraui P., et al. Understanding weight gain at menopause // *Climacteric*. 2012; 15 (5): 419-429.
28. Thurston R. C., Karvonen-Gutierrez C. A., Derby C. A., El Khoudary S. R., Kravitz H. M., Manson J. E. Menopause versus chronologic aging: their roles in women's health // *Menopause*. 2018; 25 (8): 849-854.
29. Chen Z., Bassford T., Green S. B., et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition — a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative // *Am J Clin Nutr*. 2005; 82 (3): 651-656.

30. Cintron D., Beckman J. P., Bailey K. R., Lahr B. D., Jayachandran M., Miller V. M. Plasma orexin A levels in recently menopausal women during and 3 years following use of hormone therapy // *Maturitas*. 2017; 99: 59–65.
31. Mauvais-Jarvis F., Manson J. E., Stevenson J. C., et al. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications // *Endocr Rev*. 2017; 38 (3): 173–188. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1146>.
32. Paschou S. A., Papanas N. Type 2 diabetes mellitus and menopausal hormone therapy: an update // *Diabetes Ther*. 2019; 10 (6): 2313–2320. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00695-y>.
33. Yanes L. L., Reckelhoff J. F. Postmenopausal hypertension // *Am J Hypertens*. 2011; 24 (7): 740–749.
34. Ji H., Kim A., Ebinger J. E., et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course // *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (3): 19–26.
35. Wenger N. K., Arnold A., Bairey Merz C. N., et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle // *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (16): 1797–1813.
36. Martins D., Nelson K., Pan D., Tareen N., Norris K. The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III // *J Gend Specif Med*. 2001; 4 (3): 10–13, 20.
37. Zanchetti A., Facchetti R., Cesana G. C., et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study // *J Hypertens*. 2005; 23 (12): 2269–2276.
38. Issa Z., Seely E. W., Rahme M., El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure // *Menopause*. 2015; 22 (4): 456–468.
39. Sarrel P. M., Rosano G. M. C., Hormone Replacement Therapy and Cardioprotection, Editor(s): Marianne J. Legato, Principles of Gender-Specific Medicine, Academic Press, 2004, Pages 255–262, ISBN 9780124409057, <https://doi.org/10.1016/B978-012440905-7/50291-7>.
40. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension in women // *J Hum Hypertens*. 2000; 14 (10–11): 691–704.
41. Boschitsch E., Mayerhofer S., Magometshnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone // *Climacteric*. 2010; 13 (4): 307–313.
42. Salem J. E., Dureau P., Bachelot A., Germain M., Voiriot P., Lebourgeois B., Trégouët D. A., Hulot J. S., Funck-Brentano C. Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in Healthy Nonmenopausal Women // *JAMA Cardiol*. 2018; 3 (9): 877–882. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2251.
43. Group ECW. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk // *Hum Reprod Update*. 2013; 19 (5): 471–482.
44. Goldhaber S. Z. Risk factors for venous thromboembolism // *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (1): 1–7.
45. Boardman H., Hartley L., Eisinga A., Main C., Figuls M. R. Cochrane corner: oral hormone therapy and cardiovascular outcomes in post-menopausal women // *Heart*. 2016; 102 (1): 9–11.
46. Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis // *Climacteric*. 2010; 13 (5): 429–432.
47. Piróg M. et al. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Oct 5. DOI: 10.1111/aogs.13239.
48. Olie V., Plu-Bureau G., Conard J., Horellou M. H., Canonico M., Scarabin P. Y. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women // *Menopause*. 2011; 18 (5): 488–493.
49. Blondon M., Timmons A. K., Baraff A. J., Floyd J. S., Harrington L. B., Korpak A. M., Smith N. L. Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans // *Menopause*. 2021; 28 (10): 1125–1129. DOI: 10.1097/GME.0000000000001823. PMID: 34313612; PMCID: PMC8478712.
50. Карева Е. Н. Тромбозы и гестагены // *Доктор.Ру*. 2019; 7 (162): 57–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64. [Kareva E. N. Thrombosis and gestagens // *Doctor.Ru*. 2019; 7 (162): 57–64.]
51. Canonico M., Alhenc-Gelas M., Plu-Bureau G., Olie V., Scarabin P. Y. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen // *Menopause*. 2010; 17 (6): 1122–1127.
52. Карева Е. Н., Сметник А. А. Эстрогеноподобные и антиоксидантные свойства ресвератрола с позиций клинического фармаколога и клинициста // *Акушерство и гинекология*. 2021; 12: 37–48. DOI: 10.18565/aig.2021.12.37-48. [Kareva E. N., Smetnik A. A. Estrogen-like and antioxidant properties of resveratrol from the point of view of a clinical pharmacologist and clinician // *Obstetrics and gynecology*. 2021; 12: 37–48.]
53. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases [published correction appears in *BMJ*. 2019; 364:l162] // *BMJ*. 2019; 364: k4810. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>.
54. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / Под ред. В. Н. Серова, С. В. Юренивой // *Акушерство и гинекология*. 2021; 3: 210–221. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>. [Algorithms for the use of menopausal hormone therapy in women during peri- and postmenopause. Sovmestnaya pozitsiya ekspertov ROAG, RAM, AGE, RAOP / pod red. V. N. Serova, S. V. Yurenevoy. Akusherstvo i ginekologiya. 2021; 3: 210–221. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>.]

Сведения об авторе:

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, кафедра фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, Научно-технологический парк биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119019, Россия, Москва, Никитский бульвар, 13; кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; kareva_e_n@staff.sechenov.ru

Information about the author:

Elena N. Kareva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Institute of Biodesign and Complex Systems Modeling, Science and Technology Park of Biomedicine, Institute of Biodesign and Complex Systems Modeling, Science and Technology Park of Biomedicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 13 Nikitsky Boulevard, Moscow, 119019, Russia; Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia; kareva_e_n@staff.sechenov.ru

Поступила/Received 17.02.2022

Принята в печать/Accepted 21.02.2022

Алкоголь-индуцированные изменения фактора роста эндотелия сосудов и электрическая негетерогенность миокарда у лиц молодого возраста

П. В. Белогубов¹, ORCID: 0000-0002-8377-1569, pavelbelogubov@yandex.ru

В. И. Рузов¹, ORCID: 0000-0001-7510-3504, viruzov@yandex.ru

В. В. Скворцов², ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

С. Г. Трефилов¹, ORCID: 0000-0002-8377-1569, Seryoga333@bk.ru

В. Д. Шевченко², ORCID: 0000-0002-1898-0436, nika.vd@mail.ru

Е. И. Егоров¹, ORCID: 0000-0002-7060-792X, egorovvevg@gmail.com

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Резюме. Для изучения алкоголь-индуцированных изменений электрической негетерогенности миокарда и уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови у пациентов молодого возраста были обследованы 92 пациента. В первую группу вошли 30 мужчин и 30 женщин в состоянии острой алкогольной интоксикации с последующим обследованием абстинентного состояния в клинике, во вторую группу – 16 мужчин и 16 женщин в абстинентном состоянии уже при поступлении в клинику. Возраст пациентов первой группы – 36,00 (33,75–40,00) года (женщины) и 37,50 (33,75–41,25) года (мужчины). Возраст пациентов второй группы – 36,00 (35,00–39,75) года (женщины) и 37,50 (34,25–39,75) года (мужчины). Контрольную группу составили здоровые лица – 15 мужчин в возрасте 35,00 (29,00–39,00) года и 15 женщин в возрасте 31,00 (28,00–40,00) года. Оценка дисперсии интервала QTd проводилась на аппарате электрокардиографии высокого разрешения Поли-Спектр 8/EX (Россия), в 12 стандартных отведениях, длительностью 10 секунд. Концентрация этанола в крови определялась хроматографом Agilent 6850 (США). Сывороточная концентрация фактора роста эндотелия сосудов оценивалась с использованием набора реактивов Вектор-Бест (Россия) на иммуноферментном анализаторе Hospitex diagnostics Plate Screen (Италия). Оценка сывороточной концентрации фактора роста эндотелия сосудов у алкоголь-зависимых пациентов молодого возраста показала увеличение его содержания как в острый, так и в абстинентный периоды по сравнению с пациентами контрольной группы. При этом отмечалась тенденция к более высоким значениям фактора роста эндотелия сосудов у мужчин по сравнению с женщинами. Обнаружено, что догоспитальное течение абстинентного периода характеризуется более высокими концентрациями сывороточного фактора роста эндотелия сосудов по сравнению с пациентами, у которых абстинентный период наступил в клинике после острой интоксикации алкоголем. Госпитальный абстинентный период сопровождался увеличением величины скорректированной дисперсии QTcd среди женщин и мужчин по сравнению с острым периодом. Анализ частоты встречаемости нарушений процессов реполяризации миокарда желудочков в абстинентном периоде выявил ее преобладание у женщин по сравнению с мужчинами. Разработка стратегии ранней донозологической диагностики аритмогенной активности миокарда, включающей в себя оценку электрической негетерогенности, позволила выявить преобладание среди женщин молодого возраста более частой встречаемости аритмогенной уязвимости миокарда в абстинентном периоде алкогольного эксцесса по сравнению с мужчинами. Алкоголь-индуцированная электрическая негетерогенность миокарда сопровождается повышением сывороточной концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов молодого возраста без манифестной кардиальной патологии.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, скорректированная дисперсия интервала QTcd, скорректированный интервал QTc, алкогольная зависимость, абстинентный период.

Для цитирования: Белогубов П. В., Рузов В. И., Скворцов В. В., Трефилов С. Г., Шевченко В. Д., Егоров Е. И. Алкоголь-индуцированные изменения фактора роста эндотелия сосудов и электрическая негетерогенность миокарда у лиц молодого возраста // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 34–39. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.005

Alcohol-induced changes in the serum of vascular endothelial growth factor and electrical inhomogeneity of the myocardium in young patients

Pavel V. Belogubov¹, ORCID: 0000-0002-8377-1569, pavelbelogubov@yandex.ru

Viktor I. Ruzov¹, ORCID: 0000-0001-7510-3504, viruzov@yandex.ru

Vsevolod V. Skvortsov², ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Sergey G. Trefilov¹, ORCID: 0000-0002-8377-1569, Seryoga333@bk.ru

Veronika D. Shevchenko², ORCID: 0000-0002-1898-0436, nika.vd@mail.ru

Evgeny I. Yegorov¹, ORCID: 0000-0002-7060-792X, egorovvevg@gmail.com

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 Lev Tolstoy str., Ulyanovsk, 432017, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract. The aim was to study alcohol-induced changes in the electrical inhomogeneity of the myocardium and the level of vascular endothelial growth factor in blood serum in young patients. 92 patients were examined. The first group consisted of 30 men and 30 women in a state of acute intoxication with subsequent examination of the withdrawal state in the clinic, the second group included 16 men and 16 women in a withdrawal state upon admission to the clinic. Age of patients in the first group: 36,00 (33,75–40,00) years (women) and 37,50 (33,75–41,25) years — men, age of patients of the second group: 36,00 (35,00–39,75) years (women) and 37,50 (34,25–39,75) years (men). The control group consisted of healthy individuals: 15 men aged 35,00 (29,00–39,00) years and 15 women aged 31,00 (28,00–40,00) years. The dispersion of the QTd interval was assessed using a high-resolution electrocardiography apparatus Poly-Spectrum 8/EX (Russia), in 12 standard leads, lasting 10 seconds. The concentration of ethanol in the blood was determined by an Agilent 6850 chromatograph (USA). Serum concentration of vascular endothelial growth factor was assessed using the Vector-Best reagent kit (Russia) on an enzyme immunoassay analyzer Hospitex diagnostics Plate Screen (Italy). Evaluation of the serum concentration of vascular endothelial growth factor in young alcohol-dependent patients showed an increase in its content, both in the acute and withdrawal periods, compared with patients in the control group. At the same time, there was a trend towards higher vascular endothelial growth factor values in men compared to women. It was found that the prehospital course of the withdrawal period is characterized by higher concentrations of serum vascular endothelial growth factor, compared with patients in whom the withdrawal period began in the clinic after acute alcohol intoxication. The hospital withdrawal period was accompanied by an increase in the value of the corrected dispersion of QTcd among women and men, compared with the acute period. Analysis of the incidence of violations of the processes of repolarization of the ventricular myocardium in the withdrawal period revealed its predominance in women compared to men. The development of a strategy for early prenosological diagnosis of myocardial arrhythmogenic activity, including the assessment of electrical inhomogeneity, made it possible to reveal the prevalence among young women of a more frequent occurrence of arrhythmogenic myocardial vulnerability in the withdrawal period of alcoholic excess compared to men. Alcohol-induced electrical inhomogeneity of the myocardium is accompanied by an increase in the serum concentration of vascular endothelial growth factor in young patients without overt cardiac pathology.

Keywords: vascular endothelial growth factor, corrected dispersion of the QTcd interval, corrected QTc interval, alcohol dependence, withdrawal period.

For citation: Belogubov P. V., Ruzov V. I., Skvortsov V. V., Trefilov S. G., Shevchenko V. D., Yegorov E. I. Alcohol-induced changes in the serum of vascular endothelial growth factor and electrical inhomogeneity of the myocardium in young patients // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 34–39. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.005

Проблема ранней донозологической диагностики аритмогенного субстрата электрической нестабильности миокарда, наличие адаптивного и дезадаптивного характера электрического ремоделирования сердца актуальны до настоящего времени [1]. Необходимость изучения влияния острого и хронического воздействия алкоголя на сердечно-сосудистую систему обусловлена в том числе ростом аритмогенной смертности [2–5].

По данным института изучения алкоголя, ежегодно от злоупотребления этанолом умирают около 115 000 человек, что является лидирующей смертностью у мужчин молодого возраста [6]. В РФ на диспансерном наблюдении по данным 2012 г. находятся 122 800 пациентов с первично установленным диагнозом «алкогольная болезнь», а суммарное число больных с алкогольными расстройствами составляло 2 358 453 человека [7]. Несмотря на имеющийся прогресс в изучении механизма острого кардиотоксического действия этанола, патогенез алкогольного электрического ремоделирования миокарда остается фрагментарным и малоизученным. Замечено, что потребление алкоголя существенно повышает риск внезапной смерти

не только среди больных алкоголизмом, но и формально здоровых людей, употребляющих алкоголь эпизодически.

В последнее десятилетие отмечается увеличение числа публикаций о роли фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [8–11]. Ряд исследователей даже предполагают использовать повышенный уровень VEGF как маркер тяжести поражения коронарного русла и показание к реваскуляризации [12–14]. Другие авторы, напротив, сомневаются в целесообразности использования VEGF в качестве маркера ишемии [15]. О противоречиях в диагностической значимости уровней VEGF в прогнозировании нарушений сердечно-сосудистой системы свидетельствуют работы некоторых авторов [16]. Экспериментальные исследования выявили положительную роль экспрессии VEGF для роста выживания миоцитов и миофибробластов [17, 18], снижения ремоделирования сердца, в том числе ограничения некроза кардиомиоцитов. По мнению X. Nan и соавт. (2015), C. Ramos и соавт. (2014) [19, 13] снижение уровня VEGF предсказывает возникновение ишемической болезни сердца и сопровождается появлением клинически значимых аритмий [20]. Противоречивость

и неоднозначность диагностического и прогностического значения, а также отсутствие данных о связи с электрическим ремоделированием сердца сывороточной концентрации VEGF вызвали необходимость проведения данного исследования у лиц без манифестной кардиальной патологии.

Целью настоящего исследования было изучить алкоголь-индуцированные изменения электрической негомогенности миокарда и уровень фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови у пациентов молодого возраста.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование вошли пациенты, поступившие на стационарное лечение в ГУЗ Ульяновская ОКНБ. У первой группы пациентов на момент поступления была диагностирована острая интоксикация алкоголем, у второй группы — абстинентное состояние, у всех пациентов наблюдался синдром зависимости от алкоголя II стадии. Исследования проводились при поступлении пациентов в период острой интоксикации и в абстинентном состоянии.

В исследование не включали пациентов с тяжелой алкогольной интоксикацией и имеющих сопутствующие поражения сердечно-сосудистой системы. Перед проведением обследования от всех пациентов получено добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и обработку персональных данных. Проведение данного исследования одобрено этической комиссией ГУЗ Ульяновская ОКНБ.

Основная группа исследования состояла из 92 пациентов. В первую группу вошли 30 мужчин и 30 женщин в состоянии острой интоксикации с последующим обследованием абстинентного состояния в клинике. Во вторую группу вошли 16 мужчин и 16 женщин, поступивших в клинику в абстинентном состоянии. Средний возраст пациентов первой и второй группы составил 36,00 (33,75-40,00) года (женщины) и 37,50 (33,75-41,25) года (мужчины). Средний возраст пациентов второй группы составил 36,00 (35,00-39,75) года (женщины) и 37,50 (34,25-39,75) года (мужчины). Средняя продолжительность алкогольного эксцесса до поступления в стационар составляла в первой группе 14,0 (7,00-22,5) дня у женщин и 14,5 (9,5-30,0) дня у мужчин, во второй группе — 7,00 (5,0-14,0) дня у женщин и 27,00 (10,0-48,75) дня у мужчин. Контрольную группу составили здоровые лица — 15 мужчин в возрасте 35,00 (29,00-39,00) года и 15 женщин в возрасте 31,00 (28,00-40,00) года. Всем участникам проводились общеклинические и электрокардиографические исследования. Оценка дисперсии интервала QTcd проводилась на аппарате ЭКГ (электрокардиография) высокого разрешения отечественного производства Поли-Спектр-8/EX (Россия) в 12 стандартных отведениях. За патологические параметры дисперсии QTcd принимались значения более 50 мс: интервала QTcd более 430 мс — для мужчин и 450 мс — для женщин [17-19]. Концентрация этанола в крови определялась хроматографом Agilent 6850 (США). Сывороточная концентрация VEGF оценивалась с использованием набора реактивов Вектор-Бест (Россия) (чувствительность — 10 пг/мл, диапазон

Таблица 1

Сывороточная концентрация VEGF и дисперсия интервала QTcd в различные периоды алкогольного эксцесса (Ме Q25-Q75) [таблица составлена авторами] / Serum VEGF Concentration and Variance of the QTcd Interval at Different Periods of Alcohol Excess (Me Q25-Q75) [table compiled by the authors]

Параметры	VEGF, пг/мл, сывороточная концентрация			
	Острая интоксикация этанолом при поступлении (n = 30 — мужчины; n = 30 — женщины)	Абстинентный период в клинике (госпитальный) (n = 30 — мужчины; n = 30 — женщины)	Абстинентный период при поступлении (догоспитальный) (n = 16 — мужчины; n = 16 — женщины)	Контрольная группа (здоровые лица) (n = 15 — мужчины; n = 15 — женщины)
Средние значения VEGF, пг/мл, у мужчин	244,5 (152,7-354,0)*^	230,29 (126,63-329,43)*^	270,16 (180,53-334,09)*^	135,51 (84,20-181,22)
Средние значения VEGF, пг/мл, у женщин	236,08 (149,51-330,62)*^	191,59 (99,99-271,86)*^	210,58 (132,24-441,54)*^	89,93 (43,87-191,23)
Женщины, QTcd > 50 мс	240,98 (163,30-339,95)	198,68 (111,46-260,78)	294,79 (169,12-473,07)	
Мужчины, QTcd > 50 мс	273,65 (132,4-384,09)	236,48 (147,22-290,04)	274,46 (274,46-357,26)	
Женщины, QTcd < 50 мс	241,17 (150,74-328,87)	191,79 (70,56-275,81)	200,31 (129,58-206,70)	
Мужчины, QTcd < 50 мс	276,17 (167,83-344,06)	258,87 (128,08-327,27)	233,44 (181,73-285,15)	
Параметры, ед.	Интервал скорректированного QTcd и QTc, мс			
QTcd, женщины, мс	53,50 (30,75-82,00) (p ¹)	62,50 (40,25-105,75)	103,50 (40,50-135,50)	45,00 (32,00-58,00)
QTcd, мужчины, мс	69,50 (49,75-112,25) (p ¹)*^	73,00 (43,25-98,25)*^	71,50 (46,50-120,00)*^	49,00 (37,00-64,00)
Интервал QTc, мужчины	466,50 (454,00-490,50) (p ²)*^	463,50 (449,75-483,00)*^	463,50 (446,50-478,25) (p ³)*^	420,00 (405,00-439,00)
Интервал QTc, женщины	451,00 (438,00-476,50) (p ²)*^	452,50 (425,00-498,50)*^ (p ⁴)	474,00 (460,75-514,00) (p ³)*^ (p ⁴)	426,00 (393,00-433,00)

Примечания. (p¹) — достоверность различий с вероятностью p < 0,05 между параметрами скорректированной дисперсии QTcd у мужчин и женщин в стадию острой интоксикации этанолом; (p²) — достоверность различий с вероятностью p < 0,05 между параметрами скорректированного интервала QTc у мужчин и женщин в стадии острой интоксикации этанолом; (p³) — достоверность различий с вероятностью p < 0,05 между параметрами скорректированного интервала QTc у мужчин и женщин в стадии догоспитального абстинентного периода; (p⁴) — достоверность различий с вероятностью p < 0,05 между параметрами скорректированного интервала QTc у женщин в стадии госпитального и догоспитального абстинентного периода; *^ — достоверность различий с вероятностью < 0,05 между контрольной группой и алкоголь-зависимыми лицами.

Таблица 2

Частота встречаемости электрической негомогенности миокарда в различные периоды алкогольного эксцесса (%)
[таблица составлена авторами] / The frequency of occurrence of electrical inhomogeneity of the myocardium in different periods
of alcohol excess (%) [table compiled by the authors]

Выраженность электрической негомогенности	Женщины (n = 30)		Женщины (n = 16)	Мужчины (n = 30)		Мужчины (n = 16)
	Острая интоксикация этанолом при поступлении	Абстинентный период в клинике (госпитальный)	Абстинентный период при поступлении (догоспитальный)	Острая интоксикация этанолом при поступлении	Абстинентный период в клинике (госпитальный)	Абстинентный период при поступлении (догоспитальный)
Интервал QTcd более 70 (мс)	33	47*	56*	50	53	56
Интервал QTcd 50-70 (мс)	20	20	13*	27	17	19
Интервал QTcd менее 50 (мс)	47	33*	31*	23	30	25

Примечание. * — различия показателей с вероятностью $< 0,05$ — острая интоксикация и абстинентный период после нее; абстинентный период после острой интоксикации и абстинентный период при поступлении.

измерений — 0–2000 пг/мл) на иммуноферментном анализаторе Hospitex diagnostics Plate Screen (Италия).

Критериями исключения из обследования являлись возраст старше 44 лет, тяжелая степень алкогольной интоксикации, наличие сердечно-сосудистых и соматических заболеваний в период обострения, нарушения ритма и проводимости сердца. Сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия жалоб, заболеваний в анамнезе и данных инструментально-лабораторного исследования.

Статистическая обработка данных осуществлена при помощи статистического пакета SPSS версии 24.0. Результаты оценок показателей представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25% — Q75%). Для определения значимости различий между двумя наблюдениями использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни с дальнейшей оценкой соответствующего ему уровня значимости. Для оценки сдвига значений исследуемого признака в двух группах использовался T-критерий Вилкоксона. Для определения связи между двумя наблюдениями, измеренными в номинальной шкале (для определения связи между частотами), использовался критерий Хи-квадрат. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка содержания VEGF в крови алкоголь-зависимых и здоровых лиц молодого возраста показала наличие почти двукратного превышения уровня биомаркера на фоне приема алкоголя как у женщин, так и у мужчин по сравнению с пациентами из контрольной группы (табл. 1). При этом повышенная сывороточная концентрация VEGF у алкоголь-зависимых пациентов молодого возраста наблюдалась как в острый, так и в абстинентный периоды алкогольного эксцесса, причем у мужчин с тенденцией к более высоким значениям VEGF по сравнению с женщинами ($p > 0,05$). Абстинентный период сопровождался снижением концентрации биомаркера как у женщин, так и у мужчин, которая, однако, не достигала контрольных величин. Обращает на себя внимание наличие более высоких концентраций VEGF у пациентов, поступивших в стационар в абстинентный период, по сравнению с пациентами, у которых абстинентный период наступил в клинике после острой интоксикации алкоголем ($p > 0,05$). Изучение сопряженности электрофизиологических параметров сердца с VEGF показало, что повышенные значения фактора ассоциированы с электрической негомогенностью миокарда у алкоголь-зависимых паци-

ентов молодого возраста в 83% случаев. Представленные данные (табл. 1) свидетельствуют о том, что в догоспитальный абстинентный период наблюдается увеличение скорректированной дисперсии QTcd как у женщин, так и у мужчин.

Одновременно отмечается и увеличение выраженности скорректированной дисперсии QTcd среди мужчин и женщин по сравнению с острым периодом во время госпитализации. Следует отметить, что среди мужчин и женщин достоверного увеличения скорректированной дисперсии QTcd в динамике не наблюдалось. Анализ динамики нарушений процессов реполяризации миокарда желудочков в абстинентном периоде выявил гендерные различия по частоте их возникновения (табл. 2). Так, у женщин абстинентный период сопровождался дальнейшим ростом числа пациентов с повышенной скорректированной дисперсией интервала QTcd по сравнению с мужчинами, среди которых, напротив, отмечено некоторое снижение. Данный факт может косвенно свидетельствовать о более неблагоприятной тенденции по сохранению нарушений гомогенности процессов реполяризации у женщин после прекращения периода острого воздействия алкоголя. Предполагалось, что увеличение скорректированной дисперсии QTcd должно отражаться и на ЭКГ-картине. ЭКГ, записанная в 12 стандартных отведениях, зарегистрировала наличие единичных предсердных и желудочковых экстрасистол вне связи с продолжительностью интервала QTc и скорректированной дисперсии QTcd более 50 мс.

В ходе проведенного исследования у пациентов концентрация этанола в крови составляла 1,50 (1,11–1,85) г/л у мужчин и 1,57 (0,96–2,03) г/л у женщин, что в соответствии с общепринятой классификацией находится между легкой и средней степенью алкогольного опьянения [21].

При оценке связи между концентрацией этанола в крови и дисперсией скорректированной QTcd достоверно установлена прямая ассоциация выраженности нарушений процессов реполяризации с концентрацией этанола в крови. Так, в период острой интоксикации у мужчин с QTcd более 50 мс уровень этанола составил 1,50 г/л (0,50–3,48) ($n = 23$), с QTcd менее 50 мс ($p < 0,05$) — 1,05 г/л (0,50–1,50) ($n = 7$) ($p < 0,05$). Аналогичная направленность у женщин с QTcd более 50 мс — 1,94 г/л (0,30–2,99) ($n = 16$), с QTcd менее 50 мс — 0,99 г/л (0,30–2,04) ($n = 14$) ($p < 0,05$). У этих же пациентов в абстинентном периоде наблюдается сохранение пропорций по уровню увеличенной дисперсии QTcd, ассоциированной с концентрацией этанола в крови, в остром периоде у мужчин QTcd — 73,0 мс (33,0–198,0) ($n = 23$) и 44,0 мс (22,0–87,0) ($n = 7$)

($p < 0,05$), у женщин QTcd — 91,5 мс (16,0–178,0) ($n = 16$) и 47,5 мс (6,0–128,0) ($n = 14$) ($p < 0,05$).

До настоящего времени отсутствуют работы о связи фактора роста эндотелия сосудов с электрическими свойствами кардиомиоцитов [22]. По мнению ряда исследователей, фактор роста эндотелия сосудов, активируя фосфатидилинозитол-3-киназный механизм регуляции ионных каналов и потенциала действия, обладает противоритмическим эффектом [23, 24]. По мнению авторов, VEGF-индуцированное усиление канальцевого тока L-типа может быть одним из механизмов VEGF-индуцированного удлинения и задержки реполяризации. При этом ряд исследователей указывают на то, что VEGF-ингибирование ионных каналов носит дозозависимый характер [22].

Имеющиеся в литературе сведения об опосредованной VEGF стабилизации электрической активности миокарда говорят о том, что особенно заметно она проявляется при гиперактивности симпатических влияний [25–27]. Выявленная в нашем исследовании симпатическая гиперактивация в виде тахикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) свыше 90 ударов/мин и повышения артериального давления (АД) в момент поступления преобладала у пациентов с повышенной QTcd. Так, средние значения ЧСС и АД у мужчин составляют: повышенное АД более 140/90 — 73,3%, тахикардия — 76,6%; у женщин соответственно повышенное АД более 140/90 — 46,6%, тахикардия — 56,6%, различий между мужчинами и женщинами не наблюдается ($p < 0,05$).

Следует отметить, что поступивших в клинику в абстинентном периоде с повышенной дисперсией QTcd (более 50 мс) было больше на 2% среди женщин и на 5% среди мужчин по сравнению с пациентами, у которых абстинентный период протекал в стационаре. Следует отметить некоторое снижение сывороточной концентрации VEGF у всех пациентов в абстинентном периоде, которое, однако, не достигало нормальных значений по сравнению с контрольной группой.

Заключение

Таким образом, суть электрофизиологических нарушений при алкогольной интоксикации легкой и средней степени тяжести у молодых пациентов без манифестной кардиальной патологии остается неустановленной и требует дополнительных исследований на более значительной выборке, что позволит уточнить и расширить биомаркерную стратегию ранней донозологической персонализированной диагностики алкоголь-индуцированной электрической негетогенности миокарда, учитывая концентрацию фактора роста эндотелия сосудов в крови [13, 14].

Данная работа является частью научного исследования, посвященного оценке алкогольного воздействия в различные периоды алкогольного эксцесса [28].

Выводы

1. Алкоголь-индуцированные нарушения сывороточной концентрации фактора роста эндотелия сосудов сопровождаются электрической негетогенностью миокарда в острый и абстинентный периоды алкогольного эксцесса.

2. Абстинентный период алкогольного эксцесса у пациентов характеризуется более высокой аритмогенной уязвимостью, которая в большей степени выражена у женщин. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Ле Т. Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца // *Анналы аритмологии*. 2010. 7 (4) 41–48.
[Bokeriya L. A., Bokeriya O. L., Le T. G. Electrophysiological remodeling of myocardium in heart failure and various heart disease // *Annaly aritmologii*. 2010. 7 (4) 41–48. (In Russ.)]
2. Семернин Е. Н., Гудкова А. Я. Алкогольная болезнь сердца. Клинико-генетические и морфофункциональные аспекты. Современное представление // *Артериальная гипертензия*. 2008; 14 (1–S2): 96–103.
[Semernin E. N., Gudkova A. Ya. Alcoholic heart disease. Clinical and genetic and morpho-functional aspects. Modern presentation // *Arterial hypertension*. 2008; 14 (1–S2): 96–103. (In Russ.)]
3. Гуревич М. А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике // *РМЖ*. 1998; 6 (24): 56–64.
[Gurevich M. A. The problem of non-criminal diseases of myocardium in clinical practice // *Russian medical journal*. 1998; 6 (24): 56–64. (In Russ.)]
4. Ronskley P. E., Brien S. E., Turner B. J., Mukamal K. J., Ghali W. A. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2011; 342: d671. DOI: 10.1136/bmj.d671.
5. Jayasekara H., English D. R., Room R., MacInnis R. J. Alcohol consumption over time and risk of death: a systematic review and meta-analysis // *American Journal of Epidemiology*. 2014; 179 (9): 1049–1059. DOI: 10.1093/aje/kwu028.
6. Anderson P., Baumberg B. Alcohol in Europe — Public Health Perspective: Report summary, Drugs: Education, Prevention and Policy. 2006; 6 (13): 483–488. DOI: 10.1080/09687630600902477.
7. Кошкина Е. А., Киржанова В. В., Гусева О. И., Григорова Н. И., Муганцева Л. А. Оказание наркологической помощи населению Российской Федерации в 2012 г. // *Вопросы наркологии*. 2013; 4: 3–18.
[Koshkina E. A., Kirzhanova V. V., Guseva O. I., Grigorova N. I., Mugantseva L. A. Provision of drug treatment to the population of the Russian Federation in 2012 // *Voprosy narkologii*. 2013; 4: 3–18. (In Russ.)]
8. Anan Huang, Xin Qi, Yameng Cui, Yulin Wu, Shiqi Zhou, Mingyin Zhang. Serum VEGF: Diagnostic Value of Acute Coronary Syndrome from Stable Angina Pectoris and Prognostic Value of Coronary Artery Disease // *Cardiology Research and Practice* 2020, vol. 2020, Article ID 6786302, 8 pages. DOI: 10.1155/2020/6786302.
9. Hojo Y., Ikeda U., Okada M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; (35): 968–973. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00632-4.
10. Trapé J., Morales C., Molina R., Filella X., Marcos J. M., Salinas R., Franquesa J. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients // *Scand J Clin Lab Invest*. 2006; 66 (3): 261–267. DOI: 10.1080/00365510600564949.
11. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases // *Journal of Biochemistry*. 2013; 153 (1): 13–19. DOI: 10.1093/jb/mvs136.
12. Сергиенко И. В. Факторы коронарного ангиогенеза и влияние на них различных методов лечения у больных ишемической болезнью сердца: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.05. М., 2009. 37 с.
[Sergienko I. V. Factors of coronary angiogenesis and the influence of various methods of treatment in patients with coronary heart disease: avtoreferat dis. ... doktora meditsinskikh nauk: 14.01.05. Moskva, 2009. 37 s. (In Russ.)]
13. Ramos C., Napoleão P., Selas M., Freixo C., Viegas Crespo A. M., Mota Carmo M., Cruz Ferreira R., Pinheiro T. Prognostic value of VEGF in patients submitted to percutaneous coronary intervention // *Dis Markers*. 2014; 2014: 135357. DOI: 10.1155/2014/135357.
14. Kucukardali Y., Aydogdu S., Ozmen N., Yonem A., Solmazgul E., Ozyurt M., Cingozbay Y., Aydogdu A. The relationship between severity of coronary artery disease and plasma level of vascular endothelial growth factor // *Cardiovasc Revasc Med*. 2008; 9 (2): 66–70. DOI: 10.1016/j.carrev.2007.11.005.
15. Makin A. J., Chung N. A., Silverman S. H., Lip G. Y. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a

- link between angiogenesis and thrombogenesis? // Clin. Sci. (Lond.). 2003; 104 (4): 397-404. DOI: 10.1042/CS20020182.
16. Зангелова Т. Э., Гладких Н. Н., Ягода А. В. Прогностическая значимость сосу­дисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с пролапсом митрального клапана при дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017; 4 (12): 361-365. [Zangelova T. E., Gladkikh N. N., Yagoda A. V. Prognostic significance of the vascular endothelial growth factor in patients with a mitral valve prolapse during connective tissue dysplasia // Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2017; 4 (12): 361-365. (In Russ.)]
 17. Kaza E., Ablasser K., Poutias D., Griffiths E. R., Saad F. A., Hofstaetter J. G., del Nido P. J., Friehs I. Up-regulation of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 prevents angiogenesis in hypertrophied myocardium // Cardiovasc Res. 2011; 89 (2): 410-418. DOI: 10.1093/cvr/cvq321.
 18. Zhao T., Zhao W., Meng W., Liu C., Chen Y., Gerling I. C., Weber K. T., Bhattacharya S. K., Kumar R., Sun Y. VEGF-C/VEGFR-3 pathway promotes myocyte hypertrophy and survival in the infarcted myocardium // Am J Transl Res. 2015; 7 (4): 697-709.
 19. Han X., Liu L., Niu J., Yang J., Zhang Z., Zhang Z. Serum VEGF Predicts Worse Clinical Outcome of Patients with Coronary Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention Therapy // Med Sci Monit. 2015; 21: 3247-3251. DOI: 10.12659/msm.894803.
 20. Maurea N., Coppola C., Piscopo G., Galletta F., Riccio G., Esposito E., De Lorenzo C., De Laurentiis M., Spallarossa P., Mercuro G. Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors // J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 May; 17 Suppl 1, Special issue on Cardiotoxicity from Antitubercular Drugs and Cardioprotection: e19-e26. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000377.
 21. Вторушина Ю. С. Состояние опьянения в системе норм общей и Особенной частей УК РФ // Сибирский юридический вестник. 2018; 2: 71-75. [Vtorushina Yu. S. The state of intoxication in the system of norms of the common and special parts of the Criminal Code of the Russian Federation // Sibirskiy yuridicheskiy vestnik. 2018; 2: 71-75. (In Russ.)]
 22. Lin Z., Xing W., Gao C., Wang X., Qi D., Dai G., Zhao W., Yan G. Inhibitory Effect of Vascular Endothelial Growth Factor on the Slowly Activating Delayed Rectifier Potassium Current in Guinea Pig Ventricular Myocytes // J Am Heart Assoc. 2018; 7 (3): e007730. DOI: 10.1161/JAHA.117.007730.
 23. Lu Z., Wu C. Y., Jiang Y. P., Ballou L. M., Clausen C., Cohen I. S., Lin R. Z. Suppression of phosphoinositide 3-kinase signaling and alteration of multiple ion currents in drug-induced long QT syndrome // Sci Transl Med. 2012; 4 (131): 131ra50. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003623.
 24. Ballou L. M., Lin R. Z., Cohen I. S. Control of cardiac repolarization by phosphoinositide 3-kinase signaling to ion channels // Circ Res. 2015; 116 (1): 127-137. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303975.
 25. Won Y. W., McGinn A. N., Lee M., Nam K., Bull D. A., Kim S. W. Post-translational regulation of a hypoxia-responsive VEGF plasmid for the treatment of myocardial ischemia // Biomaterials. 2013; 34 (26): 6229-6238. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.061.
 26. Matsumoto R., Omura T., Yoshiyama M., Hayashi T., Inamoto S., Koh K. R., Ohta K., Izumi Y., Nakamura Y., Akioka K., Kitaura Y., Takeuchi K., Yoshikawa J. Vascular endothelial growth factor-expressing mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 1168-1173.
 27. Xing W., Gao C., Qi D., Zhang Y., Hao P., Dai G., Yan G. Enhanced effect of VEGF165 on L-type calcium currents in guinea-pig cardiac ventricular myocytes // Biomed Pharmacother. 2017; 85: 697-703. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.082.
 28. Белогубов П. В., Рузов В. И., Бутов А. А., Бурмистрова В. Г., Шарафутдинова Р. Р., Белогубова К. Н. Гендерные особенности алкоголь-индуцированной электрической гетерогенности миокарда у пациентов молодого возраста // Вестник СурГУ. Медицина: научно-практический журнал. 2020; 3 (45): 31-37. [Belogubov P. V., Ruzov V. I., Butov A. A., Burmistrova V. G., Sharafutdinova R. R., Belogubova K. N. Gender-specific features of alcohol-induced electrical heterogeneity of myocardium in young patients // Bulletin of SurGU. Medicine: scientific and practical journal. 2020; 3 (45): 31-37. (In Russ.)]
- Сведения об авторах:**
Белогубов Павел Васильевич, аспирант очной формы обучения, кафедра факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; pavelbelogubov@yandex.ru
Рузов Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; viruzov@yandex.ru
Скворцов Всеволод Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru
Трефилов Сергей Григорьевич, аспирант кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; Seryoga.333@bk.ru
Шевченко Вероника Дмитриевна, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; nika.vd@mail.ru
Егоров Евгений Игоревич, студент 4-го курса медицинского факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; egorrovvevg@gmail.com
- Information about the authors:**
Pavel V. Belogubov, full-time PhD student, Department of Faculty Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 Lev Tolstoy str., Ulyanovsk, 432017, Russia; pavelbelogubov@yandex.ru
Viktor I. Ruzov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 Lev Tolstoy str., Ulyanovsk, 432017, Russia; viruzov@yandex.ru
Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru
Sergey G. Trefilov, PhD student, Department of Faculty Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 Lev Tolstoy str., Ulyanovsk, 432017, Russia; Seryoga.333@bk.ru
Veronika D. Shevchenko, clinical resident, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; nika.vd@mail.ru
Evgeny I. Yegorov, 4th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 Lev Tolstoy str., Ulyanovsk, 432017, Russia; egorrovvevg@gmail.com

Поступила/Received 30.06.2021
 Принята в печать/Accepted 28.01.2022

Особенности ведения кардиологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

Ю. Н. Панина, doc.panina@yandex.ru

В. И. Вишневский, vishnevsky.orel@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95

Резюме. Кардиологические пациенты относятся к группе риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, так как методы лечения COVID-19 могут иметь побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Также пациенты с уже существующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистыми заболеваниями относятся к числу наиболее уязвимых с потенциально высоким риском заражения, развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов. COVID-19 связан с множеством прямых и непрямых сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим нами был проанализирован большой объем литературы в базах данных CochraneLibrary, ScienceDirect, PubMed, обобщены современные научные данные и определены особенности ведения кардиологических пациентов во время пандемии COVID-19. В результате проведенного исследования мы пришли к следующим выводам. 1) Тщательный мониторинг высокочувствительного тропонина I и тропонина T может помочь в раннем выявлении повреждения миокарда и, возможно, предотвратить дальнейшее ухудшение при соответствующем лечении. Повышенное значение тропонина свидетельствует о повреждении миокарда, которое может быть вызвано цитокиновым штормом, гипоксическим повреждением, коронарным спазмом, микротромбами, миокардитом или разрывом бляшки. Системное воспаление и гипоксемия, вызванные COVID-19, также могут способствовать развитию различного вида аритмий. Кроме того, тяжелое воспаление может вызывать нарушения гемостаза, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание, образование микротромбов в легких и внутрисосудистую коагулопатию. Повышение уровня тропонина может быть вторичным, а не из-за нестабильности бляшек. 2) На сегодняшний день стратегия ведения кардиологических пациентов во время пандемии четко не определена и в основном ориентирована на поддерживающую терапию, а также на лечение самой инфекции.

Ключевые слова: кардиологические пациенты, пандемия, COVID-19, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, повреждение миокарда, артериальная гипертензия, риск заражения.

Для цитирования: Панина Ю. Н., Вишневский В. И. Особенности ведения кардиологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 40-43. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.006

Features of management of cardiac patients during the pandemic of coronavirus infection COVID-19

Yulia N. Panina, doc.panina@yandex.ru

Valery I. Vishnevsky, vishnevsky.orel@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia

Abstract. Cardiac patients are at risk for a severe course of coronavirus infection, as treatments for COVID-19 may have side effects on the cardiovascular system. Also, patients with pre-existing cardiovascular diseases risk factors and cardiovascular diseases are among the most vulnerable, with a potentially high risk of infection, cardiovascular events, and adverse outcomes. COVID-19 is associated with many direct and indirect cardiovascular complications. In this regard, we analyzed a large amount of literature in the CochraneLibrary, ScienceDirect, PubMed databases, summarized modern scientific data and identified the features of the management of cardiac patients during the COVID-19 pandemic. It has been noted that careful monitoring of highly sensitive troponin I and troponin T can aid in the early detection of cardiac damage and possibly prevent further deterioration with appropriate treatment. Elevated troponin is indicative of myocardial injury, which can be caused by cytokine storm, hypoxic injury, coronary spasm, microthrombi, myocarditis, or plaque rupture. Systemic inflammation and hypoxemia caused by COVID-19 may also contribute to the development of various types of arrhythmias. In addition, severe inflammation can cause hemostasis disorders, including disseminated intravascular coagulation, microclot formation in the lungs, and intravascular coagulopathy. An increase in troponin levels may be secondary to, and not due to, plaque instability. At the same time, to date, the strategy for managing cardiac patients during a pandemic is not clearly defined and is mainly focused on supportive therapy, as well as on the treatment of the infection itself.

Keywords: cardiac patients, pandemic, COVID-19, heart failure, myocardial infarction, atrial fibrillation, myocardial damage, arterial hypertension, risk of infection.

For citation: Panina Yu. N., Vishnevskij V. I. Features of management of cardiac patients during the pandemic of coronavirus infection COVID-19 // *Lechaschi Vrach. 2022; 3 (25): 40-43. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.006*

С декабря 2019 г. мир столкнулся с быстро развивающейся пандемией, получившей название COVID-19. По последним данным кардиологические пациенты относятся к группе риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (НКИ), что обусловлено рядом факторов. Во-первых, методы лечения COVID-19 могут иметь побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). Во-вторых, пациенты с уже существующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уже имеющимися ССЗ относятся к числу наиболее уязвимых с потенциально высоким риском заражения, развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и неблагоприятных исходов. В-третьих, COVID-19 связан с множеством прямых и непрямых ССО. В связи с этим актуальным становится определение особенностей ведения кардиологических пациентов во время пандемии COVID-19.

Материал и методы исследования

Был проведен поиск среди научных работ в базах данных CochraneLibrary, ScienceDirect, PubMed по ключевым словам. В исследовании использовались такие методы, как метод анализа, синтеза, аналогий, сравнений.

Результаты и обсуждение

COVID-19 вызывает вирусную пневмонию, которая может привести к дыхательной недостаточности (ДН) и другим внелегочным осложнениям. Среди внелегочных осложнений наибольшее внимание привлекает поражение ССС. Было отмечено, что не только пациенты с ранее существовавшим ССЗ имеют более высокий риск развития нежелательных явлений, но и те, у кого ранее не было ССЗ, также уязвимы к возникновению ССО [1].

Среди 416 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 19,7% имели повреждение миокарда, которое проявлялось повышенными уровнями высокочувствительного тропонина I [2]. При этом пациенты с повреждением миокарда имели значительно более высокий уровень госпитальной смертности (51,2%) по сравнению с больными без него (4,5%). Гуо и соавт. представили когорту из 187 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19: в общей сложности 27,8% из них имели миокардиальную патологию, проявляющуюся повышенным уровнем тропонина Т [3]. Смертность была также значительно выше у пациентов с повышенным уровнем тропонина Т, чем у больных с нормальным уровнем тропонина Т (59,6% против 8,9% соответственно).

Более высокая смертность была обнаружена у пациентов с повышенным уровнем тропонина Т при ранее существовавших ССЗ (64,4%) и без предшествующих ССЗ (37,5%),

что указывает на корреляцию повреждения миокарда с риском смертности [4].

Повышенный уровень тропонина свидетельствует о повреждении миокарда, которое может быть вызвано цитокиновым штормом, гипоксическим повреждением, коронарным спазмом, микротромбами, миокардитом или разрывом бляшки. Системное воспаление и гипоксемия, вызванные COVID-19, также могут вызывать предсердную/желудочковую аритмию, в большинстве случаев фибрилляцию предсердий. Кроме того, тяжелое воспаление может вызывать нарушения гемостаза, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание, образование микротромбов в легких и внутрисосудистую коагулопатию.

Были также сообщения об остром коронарном синдроме (ОКС) у пациентов с COVID-19, однако частота и взаимосвязь неясны [5]. Рекомендуется с осторожностью диагностировать ОКС, особенно инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, у пациентов с COVID-19. Повышение уровня тропонина может быть вторичным, а не связанным с нестабильностью бляшек. Миоперикардит следует предполагать у молодых пациентов без каких-либо предшествующих ССЗ или значительных факторов риска.

Диагнозы «инфаркт миокарда без подъема сегмента ST» и «нестабильная стенокардия» следует ставить на основании клинических проявлений и изменений электрoкардиограммы (ЭКГ) в дополнение к тропонину. Не рекомендуется проведение рутинной эхокардиографии у гемодинамически стабильных пациентов без клинической сердечной недостаточности (СН), чтобы свести к минимуму контакты медперсонала с больными COVID-19, однако при необходимости можно рассмотреть возможность проведения прикроватной эхокардиографии. Вместо инвазивной катетеризации сердца, если это необходимо для стратификации риска, можно провести компьютерную томографию (КТ) для получения ангиограммы.

При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и COVID-19 в ранние сроки заболевания следует проводить первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), если возможна своевременная транспортировка пациента. В противном случае назначается тромболитическая терапия. У пациентов с COVID-19 в сочетании с ОКС без подъема сегмента ST промежуточного риска и у клинически стабильных больных высокого риска предпочтительна консервативная стратегия.

Консервативная терапия с антикоагулянтами, двойной антиагрегантной терапией и статинами является разумной стратегией первой линии для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Бета-адреноблокаторы следует с осторожностью назначать пациентам с декомпенсированной СН. К больным с продолжающейся болью в груди, несмотря на лечение, или с другими признаками высокого риска,

такими как аритмия, СН или гемодинамическая нестабильность, следует применять ранний инвазивный подход.

Итак, первичное ЧКВ должно быть стандартной практикой, если оно доступно и не противопоказано, даже у пациентов с COVID-19, учитывая более высокий риск неполной реваскуляризации и кровотечений при тромболитической терапии (ТЛП). Однако если подходящие средства индивидуальной защиты недоступны или пациент не считается подходящим кандидатом на ЧКВ, можно рассмотреть возможность тромболитической терапии. Если используется ТЛП, антикоагулянтная терапия должна проводиться в течение 48 часов, а пациент должен быть госпитализирован и находиться под наблюдением на предмет признаков неполной реперфузии и реваскуляризации.

Стоит заметить, что у больных COVID-19 может также развиваться инфаркт миокарда 2-го типа. Обычно у пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа симптомы стенокардии отсутствуют, уровень тропонина повышается незначительно и без изменений на ЭКГ. При этом необходимо отметить, что стойкая боль в груди является часто встречающимся симптомом острого COVID-19 у пациентов с некрозом миокарда или без него [7].

У больных с подозрением на инфаркт миокарда 2-го типа целесообразно рассмотреть возможность консервативной терапии, направленной на лечение основного заболевания. Поддерживающую терапию, а также противовирусные, противовоспалительные и иммуномодулирующие препараты можно назначать в индивидуальном порядке.

Также особого внимания заслуживают тромбоэмболические осложнения у пациентов с COVID-19. О гиперкоагуляции, связанной с НКИ, сообщалось в ранних клинических и аутопсических данных. Хотя механизм не совсем понятен, он, вероятно, многофакторный и на него влияют системный воспалительный ответ, венозный застой, прямое повреждение эндотелия.

Небольшие ретроспективные исследования тяжелобольных пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии свидетельствуют о венозных тромбоэмболических осложнениях у 25-30% больных, несмотря на профилактическую антикоагулянтную терапию [8].

Если у пациента с COVID-19 развиваются венозные тромбоэмболические осложнения, Ганатра и соавт. [6] рекомендуют фармакотерапию полной терапевтической дозой низкомолекулярных гепаринов. Тромбэктомия катетером или тромболитическая терапия следует использовать только у пациентов с массивной или субмассивной тромбоэмболией легочной артерии или проксимальным тромбозом глубоких вен с угрожающей конечности ишемией, у которых либо отсутствуют положительные результаты системного тромболитического лечения, либо данные больные не считаются хорошими кандидатами на тромболитическую терапию. Безопасность и эффективность пероральных антикоагулянтов прямого действия, а также варфарина остаются неизвестными.

Также рассмотрим особенности ведения пациентов с аритмиями. В серии случаев из 138 пациентов с аритмиями, включая фибрилляцию предсердий, аритмии были зарегистрированы у 17% госпитализированных пациентов,

с более высокими показателями у больных в критическом состоянии (44%) [9]. В другом исследовании желудочковые аритмии были выявлены у 5,9% пациентов [3]. Поэтому всем госпитализированным пациентам с COVID-19 рекомендуется проводить ЭКГ в 12 отведениях.

У гемодинамически стабильного пациента с фибрилляцией предсердий без сердечной недостаточности контроль частоты сердечных сокращений и антикоагулянтная терапия предпочтительнее попыток контроля ритма. Бета-адреноблокаторы стоит рассматривать у пациентов с фибрилляцией предсердий при отсутствии СН и/или шока. При наличии СН или низком артериальном давлении (АД) возможно использование амиодарона. При нестабильной гемодинамике у пациентов с фибрилляцией предсердий применяется электрическая кардиоверсия.

Срочная электрическая кардиоверсия должна выполняться с соответствующими мерами предосторожности для гемодинамически нестабильных пациентов. Поскольку чреспищеводная эхокардиограмма считается процедурой с высоким риском заражения, у стабильных пациентов можно рассмотреть возможность проведения КТ сердца для оценки тромбоза ушка левого предсердия перед кардиоверсией.

Пациентам с устойчивой желудочковой аритмией следует незамедлительно выполнить дефибрилляцию.

Также следует учитывать лекарственные взаимодействия у пациентов, получающих противовирусную терапию. Например, гидроксихлорохин может повышать уровень бета-адреноблокаторов, а также дигоксина. Если у пациента имеется кардиомиопатия, СН или гипотензия, можно рассмотреть возможность кратковременного приема амиодарона.

Стоит отметить, что комбинация гидроксихлорохина и азитромицина может вызывать удлинение интервала QT и опасные для жизни аритмии. Поэтому перед началом лечения этими препаратами необходима оценка интервала QT (не должен превышать 480 мс). В дальнейшем необходим мониторинг интервала QT 1 раз в 5 дней или при появлении жалоб.

Заметим, что пациенты, находящиеся в критическом состоянии с COVID-19, подвергаются высокому риску остановки сердца. Из-за риска распространения инфекции в условиях реанимации пациентам с угрожающей ДН следует рассмотреть возможность раннего вмешательства с интубацией [10]. Количество персонала, участвующего в реанимационных мероприятиях, должно быть сведено к минимуму для любого пациента с подтвержденным COVID-19 или подозрением на него.

Ведение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и НКИ осуществляется исходя из общих клинических рекомендаций. Особенностью таких пациентов является нежелательность избыточного снижения АД (менее 110/70 мм рт. ст.).

Учитывая, что механизм заражения COVID-19 заключается в связывании SARS-CoV-2 с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2, высказывались сомнения в необходимости применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецеп-

торов ангиотензина (АРА) во время пандемии. Однако на сегодняшний день неоднократно было доказано, что ни один из гипотензивных препаратов, включая ИАПФ, АРА, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и тиазидные диуретики, не был связан с повышенной вероятностью НКИ или риском тяжелого заболевания COVID-19 [11]. Тем не менее пациенты с АГ на хронической терапии ИАПФ и АРА рассматриваются как группа риска, требующая тщательного мониторинга.

Интересно также заметить, что, помимо своей роли в снижении риска ССЗ, статины играют роль в защите от COVID-19. Так, белок MYD88 задействован в повреждении легких, связанном с коронавирусом. Поэтому предполагалось, что статины снижают тяжесть НКИ за счет стабилизации уровней MYD88 и ослабления активации NF- κ B [12]. Поскольку воспаление играет важную роль в более тяжелых проявлениях COVID-19, противовоспалительные свойства статинов потенциально могут быть полезными. При этом, несмотря на отсутствие значительных клинических данных, основанных на определении потенциальной пользы статинов и установленной безопасности, можно рекомендовать продолжать прием статинов всем пациентам.

Выводы

1. На сегодняшний день стратегия ведения кардиологических пациентов во время пандемии четко не определена и в основном ориентирована на поддерживающую терапию, а также на лечение самой инфекции.

2. Тщательный мониторинг высокочувствительного тропонина I и тропонина T может помочь в раннем выявлении повреждения миокарда и, возможно, предотвратить дальнейшее ухудшение при соответствующем лечении. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Clerkin K. J., Fried J. A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J. M., Masoumi A., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease // *Circulation*. 2020; 141: 1648-1655.
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Huang C. Cardiac injury in patients with corona virus disease 2019 // *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (7): 802-810.
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA cardiology*. 2020; 5 (7): 811-818.
- Su Y. B., Kuo M. J., Lin T. Y., Chien C. S., Yang Y. P., Chou S. J., Leu H. B. Cardiovascular manifestation and treatment in COVID-19 // *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020; 83 (8): 704.
- Bangalore S., Sharma A., Slotwiler A., Yatskar L., Harari R., Shah B., Hochman J. S. ST-segment elevation in patients with Covid-19 — a case series // *New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (25): 2478-2480.
- Ganatra S., Dani S. S., Shah S., Asnani A., Neilan T. G., Lenihan D., et al. Management of cardiovascular disease during coronavirus disease (COVID-19) pandemic // *Trends in cardiovascular medicine*. 2020; 30 (6): 315-325.
- Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y., Liang W. H., Ou C. Q., He J. X., Zhong N. S. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *New England journal of medicine*. 2020; 382 (18): 1708-1720.
- Klok F. A., Kruip M. J. H. A., Van der Meer N. J. M., Arbous M. S., Gommers D. A. M. P. J., Kant K. M., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thrombosis research*. 2020; 191: 145-147.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus — Infected Pneumonia in Wuhan China // *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061-1069.
- Lakkireddy D. R., Chung M. K., Gopinathannair R., Patton K. K., Gluckman T. J., Turagam M., Russo A. M. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association // *Heart Rhythm*. 2020; 17 (9): e233-e241.
- Chang W. T., Toh H. S., Liao C. T., Yu W. L. Cardiac involvement of COVID-19: a comprehensive review // *The American Journal of the Medical Sciences*. 2021; 361 (1): 14-22.
- Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection // *mBio*. 2015; 6 (4): e01120-15.

Сведения об авторах:

Панина Юлия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95; doc.panina@yandex.ru

Вишневский Валерий Иванович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Медицинский институт; 302026, Россия, Орел, ул. Комсомольская, 95; vishnevsky.orel@mail.ru

Information about the authors:

Yulia N. Panina, MD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia; doc.panina@yandex.ru

Valery I. Vishnevsky, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia; vishnevsky.orel@mail.ru

Поступила/Received 17.01.2021

Принята в печать/Accepted 28.01.2022

Повторное заболевание новой коронавирусной инфекцией у больного с инфарктом миокарда: клинический случай

Г. А. Харченко, ORCID: 0000-0001-7764-0995, Xarchenkoga@mail.ru

О. Г. Кимирилова, ORCID: 0000-0003-4066-2431, Olgakim@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Резюме. К группам высокого риска по развитию тяжелых форм новой коронавирусной инфекции относятся лица пожилого возраста, имеющие сопутствующую патологию со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и др. В сообщении приведено описание клинического случая повторного заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у пациента в возрасте 74 лет, протекавшей с поражением легких на фоне инфаркта миокарда. Повторное заболевание развилось при наличии у пациента специфических антител класса IgG в количестве 3,9 ед. и протекало с поражением легких (до 20%) в виде двусторонней полисегментарной пневмонии с субплевральными изменениями по типу «матового стекла», что характерно для пациентов с COVID-19, осложнившейся пневмонией. По протоколу оценки (NEWS) состояние пациента в начале заболевания и в последующие дни было средней тяжести. Болезнь протекала без дыхательной недостаточности, с сатурацией кислорода 96-97%. Этиология заболевания подтверждена лабораторно методом ПЦР мазка из зева на РНК SARS-CoV-2 и методом ИФА. Пациент окончил курс лечения с положительной динамикой. Выписан на амбулаторный этап лечения на 12-е сутки от начала заболевания в удовлетворительном состоянии с заключительным диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Ишемическая болезнь сердца, Q-образующий инфаркт миокарда нижней стенки от 21.01.2021 г. Класс тяжести по Killip I. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Артериальная гипертензия 3-й степени риска. Дислипидемия. Хроническая сердечная недостаточность I с сохраненной фракцией выброса 58%. Гипертонический криз от 21.01.2021 г.». Надеемся, что статья будет представлять интерес для врачей практического здравоохранения в плане медицинского образования по проблеме коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), клиника, инфаркт миокарда, лечение.

Для цитирования: Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Повторное заболевание новой коронавирусной инфекцией у больного с инфарктом миокарда: клинический случай // *Лечащий Врач*. 2022; 3 (25): 44-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.007

Re-illness with a new coronavirus infection in a patient with myocardial infarction: a clinical case

Gennady A. Kharchenko, ORCID: 0000-0001-7764-0995, Xarchenkoga@mail.ru

Olga G. Kimirilova, ORCID: 0000-0003-4066-2431, Olgakim@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. The high-risk groups for the development of severe forms of a new coronavirus infection include elderly people with concomitant pathology of the respiratory system, cardiovascular system, etc. The report describes a clinical case of recurrent disease with a new coronavirus infection (COVID-19), in a patient aged 74 years, which occurred with lung damage on the background of myocardial infarction. The repeated disease developed in the presence of specific IgG class antibodies in the amount of 3,9 units and proceeded with lung damage (up to 20%) in the form of bilateral polysegmental pneumonia with subpleural changes of the «frosted glass» type, which is typical for patients with COVID-19 complicated by pneumonia. According to the assessment protocol (NEWS) — the patient's condition, at the beginning of the disease and in the following days, of moderate severity. The disease proceeded without respiratory failure, with an oxygen saturation of 96-97%. The etiology of the disease was confirmed in the laboratory by PCR of a pharyngeal smear on SARS-CoV-2 RNA and by the ELISA method. The patient completed the course of treatment with positive dynamics. He was discharged for the outpatient stage of treatment on the 12th day from the onset of the disease in a satisfactory condition with a final diagnosis: COVID-19 coronavirus infection, the virus was identified as a moderate form. Community-acquired bilateral polysegmental pneumonia. Ischemic heart disease, Q-forming myocardial infarction of the lower wall of the region from 21.01.2021 Gravity class according to Killip I. Stenosing atherosclerosis of the coronary arteries. Arterial hypertension is 3 art.risk. Dyslipidemia, Chronic heart failure I with a preserved ejection fraction of 58%. Hypertensive crisis from 21.01.2021 We hope that the article will be of interest to doctors of practical healthcare in terms of medical education on the problem of coronavirus infection.

Keywords: new coronavirus infection (COVID-19), clinic, myocardial infarction, treatment.

For citation: Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Re-illness with a new coronavirus infection in a patient with myocardial infarction: a clinical case // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 44-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.007

По данным Федеральной службы Роспотребнадзора, рост заболеваемости внебольничными пневмониями зафиксирован в России в ноябре-декабре 2019 г., причем в ряде регионов России количество заболевших превышало эпидемический порог. Внебольничные пневмонии чаще протекают тяжело, период выздоровления длительный, смертность среди пожилых лиц высокая [1, 2]. Основными клиническими симптомами внебольничных пневмоний являются слабость, головная боль, сухой кашель, одышка, боли за грудиной на фоне повышения температуры тела до 37,2-37,5 °C. На 5-7 сутки от начала заболевания температура тела повышается до 39-40 °C, кашель усиливается (непрекращающийся кашель), у части больных появляются мышечные боли, боли при глотании [3-5].

Первые официальные сообщения о вирусных пневмониях неуточненной этиологии появились 31 декабря 2019 г. Было дано их клиническое описание: инкубационный период 10-14 суток, лихорадка в течение 10 и более суток, поражение легких. 7 января 2020 г. была установлена этиологическая причина заболевания — новый штамм коронавируса, получивший предварительное название *2019-Cov*, а затем новая коронавирусная инфекция (COVID-19), а вызывающий ее вирус назвали *SARS-CoV-2* [6, 7].

Считается, что эпидемия коронавирусной инфекции в России началась весной 2020 г. 2 марта 2020 г. у гражданина России, вернувшегося из Италии, лабораторно подтвердилась коронавирусная инфекция, а на 22 мая 2020 г. в стране уже было зарегистрировано 326 тыс. случаев заражения (данные Роспотребнадзора России). В настоящее время установлено, что вирус *SARS-CoV-2* может видоизменяться, вследствие чего появляются новые штаммы (британский, индийский), устойчивые к антителам и приводящие к росту числа тяжелых форм с высокой смертностью [8]. Не вызывает сомнения и возможность повторного заболевания коронавирусной инфекцией. По данным Федеральной службы Роспотребнадзора, повторные эпизоды заболевания представлены в России единичными случаями, а причиной их развития является недостаточная напряженность постинфекционного иммунитета у лиц, ранее перенесших легкую или бессимптомную форму коронавирусной инфекции.

Клинический случай

Приводим клинический случай повторного заболевания новой коронавирусной инфекцией.

Пациент А., 74 года, заболел 25.12.2019 г. Заболевание началось остро с повышения температуры тела до 39,5 °C. Отмечались слабость, снижение аппетита. За медицинской помощью обратился 28.12.2019 г.

При осмотре — состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20 в мин. Дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Затруднений и нарушений ритма дыхания нет. Сатурация кислорода — 96%. Пульс — 94 в 1 мин. Артериальное давление — 150/90 мм рт. ст. Слизистая ротоглотки слабо гиперемирована. Живот обычной конфигурации, мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень — по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный. Мочится удовлетворительно. Цвет мочи — соломенный.

Результаты цифровой рентгенограммы органов грудной клетки в двух проекциях от 28.12.2019 г.: легочные поля повышенной пневматизации, патологических очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Легочный рисунок усилен и деформирован за счет периваскулярных, перибронхиальных изменений. Корни легких мало-структурны, не расширены, уплотнены. Синусы свободны. Диафрагма ровная, четкая, уплощена. Сердечно-сосудистая тень — гипертрофия левых отделов сердца. Дуга аорты склерозирована.

Заключение: рентгенографические признаки хронического бронхита.

Больной в домашних условиях получал антибактериальную терапию — цефтриаксон в/м, а также ингавирин, ибупрофен. Температура нормализовалась на 8-е сутки лечения. Сохранились слабость, потливость. 24.01.2020 г. проведена компьютерная томография легких. По данным КТ установлено наличие справа в S2, S3, S4, S5 и слева в S4 и S5 участков снижения пневматизации за счет интерстициальных изменений по типу матового стекла. Слева в S5 — участок консолидации легочной паренхимы, контуры четкие, неправильной формы, размером 20×17×10 мм, в толще — просветы субсегментарных бронхов. Структура корней сохранена, не расширена. Средостенные, бронхиальные, бронхопульмональные лимфатические узлы — 6-7-9-10 мм, единичные — до 12 мм.

Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония.

Проведен второй курс антибактериальной терапии цефепимом в/м. При повторной компьютерной томографии 27.03.2020 г. отмечено справа S2, S3, S4, S5 и слева

Результаты общего анализа крови пациента А., 74 года / Results of a general blood test of patient A., 74 years old

Таблица 1

Дата исслед.	Показатели									
	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Палочко- ядерные, %	Сегменто- ядерные, %	Эозино- филы, %	Лимфо- циты, %	Моно- циты, %	Скорость оседания эритроцитов, мм/час
28.12.2019	148	4,88	203,0	5,3	1	56	4	35	4	3
25.01.2020	150	4,93	213,0	5,6	2	55	3	36	4	2
27.03.2020	156	4,66	166,0	4,3	1	31	2	65	1	4
22.01.2021	135	4,72	153,0	2,89	2	46	4	41	10	3
06.02.2021	139	4,56	139,0	5,8	2	61	2	27	8	10
Норма	130-160	4-5	180-320	4-9	1-6	47-72	0,3-5	19-37	3-11	2-10

в S4, S5 улучшение пневматизации за счет рассасывания интерстициальных изменений по типу матового стекла с формированием линейного фиброза. Слева в S5 сохранился участок консолидации легочной паренхимы с четкими контурами, неправильной формы, уменьшившийся по сравнению с исследованием от 24.01.2020 г. Справа по задней стенке — локальное утолщение костальной плевры до 10 мм.

Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с формированием остаточных фиброзных изменений. Утолщение костальной плевры справа. Обследование на коронавирусную инфекцию (ПЦР-реакция, ИФА) не проводилось. Результаты общего анализа крови представлены в табл. 1.

В ноябре 2020 г. пациент планировал вакцинировать себя от новой коронавирусной инфекции и предварительно проверил у себя наличие специфических антител к вирусу SARS-CoV-2 (ИФА). Результат оказался положительным — IgG 3,9. Вакцинироваться не стал.

21 января 2021 г. у пациента отмечались интенсивные боли за грудиной в течение 40-50 минут, которые купировались нитромином. 22.01.2021 г. осмотрен кардиологом городской больницы. Результаты осмотра: состояние средней тяжести, ЧДД — 20 в 1 мин. Сатурация кислорода — 97%, пульс — 80 ударов в мин. Артериальное давление справа (АДД) — 150/80, слева (АДС) — 155/85 мм рт. ст. Общий анализ крови от 22.01.2021 г. — без особенностей (табл. 1), в биохимическом анализе крови повышение С-реактивного белка до 11,7 мг/л (табл. 2).

Коагулограмма — толерантность плазмы к гепарину 7,02 сек. (норма — 15-18 сек.). ПТИ — 100-96-104% (норма — 77-120%), фибриноген А — 3,8 г/л (норма — 2-4 г/л), фибриноген В — отрицательный, международное нормализованное отношение (МНО) плазмы — 1,0 (норма 0,85-1,15), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 30-29-31 сек. (норма — 24-35 сек.).

Результаты коронарографии от 22.01.2021 г. — ишемическая болезнь сердца: Q-образующий инфаркт миокарда нижней стенки. Класс тяжести по Killip — I. Стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов. Артериальная гипертензия 3-й ст., риск 4. Атеросклероз аорты. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I с сохраненной функцией — 58%. Гипертонический криз от 21.01.2021 г.

В стационаре пациент оказался в контакте с лихорадящим больным (22.01.2021 г., в течение 24 часов). 28.01.2021 г. повысилась температура тела до 37,5 °С, при отсутствии катаральных явлений, кашля, одышки, сатурация кислорода — 97%. Учитывая эпидемиологические данные (контакт с лихорадящим больным), 28.01.2021 г. была проведена компьютерная томография (КТ) легких. Результат КТ: пневматизация легочной паренхимы неравномерно снижена за счет перибронхиального пневмосклероза. В апикальных отделах с обеих сторон (больше справа) отмечаются плевральные наслоения. С обеих сторон в легких полисегментарно и в субплевральных отделах, а также перибронховаскулярно определяются участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с ретикулярными изменениями в структуре. На их фоне в S2, S5 правого и S5 левого легкого определяются умеренно расширенные просветы (до 4 мм) бронхов плащевой области. Плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон.

Поражено 20% легочной ткани.

Таблица 2
Результаты биохимического анализа крови пациента А., 74 года / The results of a biochemical analysis of the blood of patient A., 74 years old

Показатель	Дата исследования		Норма
	22.01.2021	6.02.2021	
Общий белок, г/л	76	62,5	64-84
Альбумины, г/л	42,8	36	36-50
Мочевина, ммоль/л	8,1	2,9	2,5-8,3
Креатинин, мкмоль/л	94	89	44-115
Холестерин, ммоль/л	3,9	3,7	< 5,18
Триглицериды, ммоль/л	1,61	1,5	< 2,83
Общий билирубин, мкмоль/л	6,6	6,7	8,5-20,5
Калий, ммоль/л	3,9	3,7	3,6-5,5
Натрий, ммоль/л	137	135	135-152
АЛТ, ЕД/л	36	48	45
АСТ, ЕД/л	52	55	45
ЛДГ, ЕД/л	280	182	135-225
Фосфатаза щелочная, ЕД/л	69	68	43-150
Глюкоза крови, ммоль/л	5,2	5,9	3,58-5,55
С-реактивный белок, мг/л	11,7	11,2	0-1
Креатинкиназа, ед/л	26,5	25,9	171

Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония по типу COVID-19.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 28.01.2021 г. — отрицательный, от 30.01.2021 г. — положительный.

С диагнозом «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вирус идентифицирован. Двусторонняя полисегментарная пневмония» больной был переведен в специализированный стационар 30.01.2021 г. в состоянии средней тяжести, при отсутствии одышки, затруднений дыхания и удовлетворительной сатурации кислорода (97%). В последующие дни отрицательной динамики заболевания не отмечалось. Субфебрильная температура тела сохранялась в течение четырех суток. Кашля, одышки, затруднений дыхания не было. Сатурация кислорода в течение всего времени стационарного лечения — 96-97%.

Результаты общего и биохимического анализов крови представлены в табл. 1 и 2.

Коагулограмма от 30.01.2021 г.: АЧТВ — 54,3 сек., протромбиновое время в крови и плазме — 15,6 сек., фибриноген крови — 5,23 г/л, этаноловый и β-нафтоловый тесты отрицательные.

Результаты повторной ПЦР-реакции на SARS-CoV-2 от 2.02 и 8.02.2021 г. положительные.

Данные КТ от 1.02.2021 г.: в правом легком в S3, S6, S8, S9 и в S6, S10 сегменте левого легкого, с преимущественной локализацией в субплевральных отделах легочной паренхимы, визуализируются разнокалиберные участки уплотнения легочной паренхимы по типу матового стекла с начальными признаками ретикулярных изменений в структуре. Вовлечение паренхимы легких — 20-25%. Плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон.

Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, высокая вероятность COVID-19-ассоциированной КТ1-типа в начальной стадии консолидированного бронхита, диффузного пневмосклероза.

Результаты ЭКГ от 4.02.2021 г. — инфаркт миокарда задней стенки без динамики, вероятно, рубцовые изменения. Гипертрофия левого желудочка. Коронарная недостаточность заднебоковой стенки.

Проведенное лечение: метопролол, аторвастин, эналаприл, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, изосорбида мононитрат, цефотаксим в/в, умифеновир, раствор эноксапарина натрия.

Пациент окончил курс лечения с положительной динамикой. Принимая во внимание улучшение общего состояния, положительную динамику КТ, выписан на амбулаторное долечивание по месту жительства 9.02.2021 г.

Клинический диагноз

Основной: коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма.

Осложнения: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, среднетяжелое течение, острая дыхательная недостаточность 1-й ст.

Сопутствующий: ишемическая болезнь сердца. Q-образующий инфаркт миокарда нижней стенки от 21.01.2021 г. Класс тяжести по Killip — I. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Артериальная гипертензия 3-й ст. риска. Дислипидемия, ХСН I с сохраненной фракцией выброса 58%. Гипертонический криз 21.01.2021 г.

5.03.2021 г. пациент был госпитализирован в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань), в котором 9.03.2021 г. была проведена операция стентирования. Послеоперационный период протекал гладко.

5.03.2021 г. проведены:

- ПЦР-исследование на *SARS-CoV-2* — результат отрицательный;
- экспресс-тест AMP на *SARS-CoV-2*: IgM — слабоположительный, IgG — положительный;
- ИФА на *SARS-CoV-2*: специфические антитела класса IgG-20;
- КТ-исследование легких: установлено наличие апикально-плевральных наложений с обеих сторон. Субплеврально справа в S2 и S1-2 слева определялись мелкие малоинтенсивные участки снижения пневматизации по типу матового стекла, также аналогичные участки определялись в субплевральных и периферических отделах сегментов нижних долей, в S5 справа с участками фиброзной деформации.

Интерпретация результатов ЭКГ от 9.03.2021 г.: ритм синусовый с пульсом 58 в 1 мин, электрическая ось сердца отклонена влево, рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка. ST-T без отрицательной очаговой динамики.

В настоящее время пациент находится на диспансерном учете у кардиолога, продолжая прием препаратов клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, метапролол, эналаприл, аторвастин.

Обсуждение

COVID-19 — новое заболевание, вызываемое вирусом *SARS-CoV-2*, характеризующееся наличием лихорадки,

кашля, миалгии, одышки [9, 10]. При анализе клинического случая могут возникнуть вопросы, касающиеся первичного заболевания, начавшегося в конце декабря 2019 г., учитывая, что обследование на коронавирусную инфекцию в этот период не проводилось, а подтверждением диагноза новой коронавирусной инфекции являются положительные результаты лабораторного обследования (ПЦР, ИФА) [7, 8, 10].

Внебольничные пневмонии — это сезонные заболевания зимнего периода как вирусной, так и бактериальной этиологии [11, 12], которые чаще протекают тяжело и могут приводить к неблагоприятным исходам, особенно у лиц пожилого возраста [13, 14]. Сезонный рост случаев внебольничных пневмоний конца 2019 и начала 2020 гг. отмечался на фоне распространения нового вируса, что могло приводить к дополнительному инфицированию пациентов с внебольничной пневмонией коронавирусом.

Внебольничная пневмония у больного А. имела сходство клинических симптомов и данных компьютерной томографии легких с симптомами новой коронавирусной инфекции, что дает основание предположить, что пациент перенес сочетанную инфекцию (вирусную пневмонию) с последующим инфицированием коронавирусом, о чем свидетельствует положительный результат ИФА, проведенного в ноябре 2020 г. (IgG — 3,9). Невысокий титр антител в этот период можно объяснить двумя причинами — недостаточной напряженностью постинфекционного иммунитета (после перенесенного заболевания) или его снижением с течением времени. Концентрация имевшихся у пациента А. антител оказалась недостаточной для защиты от повторного заболевания, но облегчила его течение, несмотря на наличие у больного инфаркта миокарда. Установить конкретные сроки инфицирования вирусом *SARS-CoV-2* пациента А. при первичном заболевании невозможно, как и утверждать, что антитела появились в результате перенесенной бессимптомной формы коронавирусной инфекции.

При повторном заболевании коронавирусной инфекцией установлен контакт с лихорадящим больным, продолжительность инкубационного периода — 6 суток, наличие положительных результатов ПЦР-реакции, сохраняющееся выделение *SAR-CoV-2* в течение 10 суток, характерные изменения в легких по данным КТ-исследования с исходом в фиброз.

Для лечения коронавирусной инфекции в зависимости от степени ее тяжести рекомендуются:

- ремдесивир — по 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в день в/в. Курс лечения — 5 дней;
- фавипиравир по 1600 мг 2 раза в 1-й день, затем по 600 мг 2 раза в день. Курс лечения — 7 дней.

При тяжелых формах ремдесивир вводится в/в в дозе 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в день. Курс лечения — 10 дней.

Схемы лечения COVID-19 глюкокортикостероидами:

- дексаметазон в дозе 6 мг/сут в течение 10 дней в/в;
- дексаметазон в дозе 16 мг/сут (с 1-го по 5-й день), затем по 8 мг в сут (с 6-го по 10-й день) в/в;
- преднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг/сут в течение 3 дней в/м или в/в (при отсутствии дексаметазона);
- мини-пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг/сут в течение 3 дней в/в (разводится в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида);
- классическая пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15-20 мг/кг/сут в течение 3 дней.

Терапевтические дозы антикоагулянтов:

- ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в день внутрь;
- апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день внутрь;
- надропарин кальция в дозе 0,4-0,6 мл (в зависимости от массы тела) 2 раза в сутки п/к;
- эноксапарин в дозе 0,4 мл 2 раза в сутки п/к;
- гепарин в дозе 5000 МЕ 3 раза в сутки п/к. При непрерывном инфузионном введении — по 1000-2000 МЕ/час.

Не рекомендуется применение антикоагулянтов у пациентов с высоким риском развития кровотечений. Введение антикоагулянтов должно проводиться под контролем коагулограммы.

Антиагреганты:

- ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг 1 раз в день внутрь;
- клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в день внутрь;
- H₂-гистаминоблокаторы — фамотидин в дозе 40 мг/сут внутрь или в/в [10]. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Евсютина Ю. В. Внебольничная пневмония, коротко о главном. Что важно знать практикующему врачу. Материал Конгресса «Человек и лекарство» и 3-го Саммита пульмонологов // Лечащий Врач. 2019; 11: 56-59. [Evsyutina Yu. V. Community-hospital pneumonia, briefly about the main thing. What is important to know the practitioner doctor. Material Kongressa «Chelovek i lekarstvo» i 3-go Sammita pul'monologov // Lechashchij Vrach. 2019; 11: 56-59. (In Russ.)]
2. Зайцев А. А. Внебольничная пневмония: возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19 // Практическая пульмонология. 2020; 1: 14-20. [Zajcev A. A. Complete-headed pneumonia: the possibilities of diagnosis, treatment and vaccine-philatics under conditions of Pandemia COVID-19 // Prakticheskaya pul'monologiya. 2020; 1: 14-20. (In Russ.)]
3. Рачина С. А., Синопальников А. И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. // Практическая пульмонология. 2018; 3: 8-13. [Rachina S. A., Sinopal'nikov A. I. Clinical recommendations for community-friendly pneumonia in adults: What is waiting for us in 2019 // Prakticheskaya pul'monologiya. 2018; 3: 8-13. (In Russ.)]
4. Федеральные клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. М.: МЗ РФ, 2018. [Federal clinical recommendations. Complete pneumonia. M.: MZ RF, 2018. (In Russ.)]
5. Shah R. D., Wunderink R. G. Viral Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome // Clin Chest Med. 2017; 38: 113-125.
6. Никуфоров В. В., Супанова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Буров С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архив внутренней медицины. 2020; 2: 87-94. [Nikiforov V. V., Supanova T. G., Chernobrovkina T. Ya., Yankovskaya Ya. D., Burov S. V. New coronavirus infection (COVID-19): Clinical and epidemiological aspects // Arhiv vnutrennej mediciny. 2020; 2: 87-94. (In Russ.)]
7. Романов Б. К. Коронавирусная инфекция COVID-19 // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (1): 3-6. [Romanov B. K. Koronavirusnaya infekciya COVID-19 [Coronavirus infection COVID-19] // Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2020; 8 (1): 3-6 (In Russ.)]
8. Румянцев А. Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания // Росс. журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7 (3): 47-53. [Rumyanцев A. G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways of treating and preventing the disease // Ross. Zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2020; 7 (3): 47-53. (In Russ.)]

9. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгальук И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (2): 123-131. [Starshinova A. A., Kushnareva E. A., Malkova A. M., Dovgalyuk I. F., Kudlay D. A. Novaya koronavirusnaya infekciya: osobennosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki u vzroslykh i detej [New Coronavirus infection: Features of the clinical course, the possibility of diagnosis, treatment and prevention in adults and children] // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2020; 19 (2): 123-131. (In Russ.)]
10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 11 (07.05.2021) / Ответственная организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19. Versiya 11 (07.05.2021) [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVID-19. Version 11 (07/05/2021)] / Otvetstvennaya organizatsiya: Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Rossijskij nacional'nyj issledovatel'skij medicinskij universitet imeni N. I. Pirogova» Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.)] <http://brat-med.ru/Vremennye-metodicheskie-rekomenda-COVID-19-Versiya-11-07-05-2021>.
11. Jain S., Self W. H., Wunderink R. G. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization // N Engl J. Med. 2015; 373: 2382.
12. Wu X., Wang Q., Wang M. S. et al. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis // Respiration. 2015; 89: 343-352.
13. Piralla A., Rovida F., Girello A. et al. Frequency of respiratory virus infections and next-generation analysis of influenza A/H1N1pdm09 dynamics in the lower respiratory tract of patients admitted to the ICU // PloS One. 2017; 12: e0178926.
14. Shah R. D., Wunderink R. G. Viral Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome // Clin Chest Med. 2017; 38: 113-125.

Сведения об авторах:

Харченко Геннадий Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; Xarchenkoga@mail.ru
Кимирилова Ольга Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; Olgakim@mail.ru

Information about the authors:

Gennady A. Kharchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Infections of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; Xarchenkoga@mail.ru
Olga G. Kimirilova, MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infections of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; Olgakim@mail.ru

Поступила/Received 07.07.2021

Принята в печать/Accepted 28.01.2022

Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме

А. А. Старичкова^{1, 4}, ORCID: 0000-0002-8093-2371, nasyua94@mail.ru

О. В. Цыганкова^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-0207-7063, oksana_c.nsk@mail.ru

Л. Д. Хидирова¹, ORCID: 0000-0002-1250-8798, h_ludmila@mail.ru

А. А. Старичков¹, a.starichkov@mail.ru

П. И. Литвиненко³, linalit@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

³ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Новосибирск»; 630003, Россия, Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2А

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 95а

Резюме. С конца 2019 года мир охвачен пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. С первых дней интернациональное медицинское сообщество активно изучало острую фазу данной инфекции, однако постепенно пришло понимание того, что все более и более увеличивается количество людей с отдаленными последствиями, которые могут носить самый разнообразный, в том числе мультисистемный характер. В обзоре литературы отражены актуальные представления о краткосрочном и отсроченном влиянии инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на развитие электролитных нарушений и течение сердечно-сосудистой патологии, в том числе развившейся *de novo*. Обсуждаются дискуссионные вопросы определения, факторов риска, патогенеза, течения постковидного синдрома с представлением официального термина «состояния после COVID-19» и его интерпретацией, согласно дефиниции Всемирной организации здравоохранения, предложенной осенью 2021 года. Отдельно освещаются проблемы нарушений сердечного ритма с акцентом на фибрилляцию предсердий и хроническую сердечную недостаточность, прежде всего диагностические, связанные с неспецифичностью одышки у таких пациентов и частым повышением натрийуретических пептидов, обусловленным внесердечными причинами. Необходимо подчеркнуть, что информация о клинических исходах, прогнозе и патогенезе фибрилляции предсердий при COVID-19 пока остается противоречивой, что обусловлено, с одной стороны, влиянием виремии, интоксикации, лихорадки как очевидных транзиторных причин данного нарушения ритма, а с другой – лонгитудинальным протромботическим статусом, характерным для инфицирования SARS-CoV-2. Известно, что наибольшее количество госпитализаций и смертей в мире, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, приходится на лиц пожилого и старческого возраста. Атипичность клинической картины, полиморбидность, полипрагмазия, наличие гериатрических синдромов занимают особое место в курации геронтологического контингента пациентов, к чему также привлекают внимание клиницистов авторы обзора. **Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, состояние после COVID-19, пожилой и старческий возраст, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, гипокалиемия.

Для цитирования: Старичкова А. А., Цыганкова О. В., Хидирова Л. Д., Старичков А. А., Литвиненко П. И. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 49-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008

Cardiometabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome

Anastasiya A. Starichkova^{1, 4}, ORCID: 0000-0002-8093-2371, nasyua94@mail.ru

Oksana V. Tsygankova^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-0207-7063, oksana_c.nsk@mail.ru

Lyudmila D. Khidirova¹, ORCID: 0000-0002-1250-8798, h_ludmila@mail.ru

Aleksey A. Starichkov¹, a.starichkov@mail.ru

Polina I. Litvinenko³, linalit@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia

³ Private healthcare institution Clinical Hospital RZD-Medicine Novosibirsk; 2A Vladimirovsky spusk str., Novosibirsk, 630003, Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Novosibirsk Regional Hospital No. 2 for War Veterans; 95 Semii Shamshin str., Novosibirsk, 630005, Russia

Abstract. Since the end of 2019, the world has been gripped by a pandemic of a new coronavirus infection caused by *SARS-CoV-2*. From the first days, the international medical community has been actively studying the acute phase of this infection, but gradually the understanding has come that the number of people with long-term consequences, which can be of the most diverse, including multisystem nature, is increasing more and more. The review of the literature reflects current ideas about the short-term and long-term impact of infection with the *SARS-CoV-2* virus on the development of electrolyte disorders and the course of cardiovascular pathology, including those that developed de novo. The debatable issues of definition, risk factors, pathogenesis, course of post-COVID syndrome are discussed with the introduction of the official term «states after COVID-19» and its interpretation, according to the World Health Organization definition proposed in the fall of 2021. Separately, the problems of cardiac arrhythmias are highlighted with an emphasis on atrial fibrillation and chronic heart failure, primarily diagnostic ones associated with non-specific dyspnea in such patients and a frequent increase in natriuretic peptides due to non-cardiac causes. It should be emphasized that information on the clinical outcomes, prognosis and pathogenesis of atrial fibrillation in COVID-19 remains controversial, which is due, on the one hand, to the influence of viremia, intoxication, and fever as obvious transient causes of this arrhythmia, and, on the other hand, to the longitudinal prothrombotic status characteristic of *SARS-CoV-2* infection. It is known that the largest number of hospitalizations and deaths in the world associated with a new coronavirus infection occurs in elderly and senile people. The atypicality of the clinical picture, polymorbidity, polypharmacy, the presence of geriatric syndromes occupies a special place in the supervision of the gerontological contingent of patients, to which the authors of the review also draw the attention of clinicians.

Keywords: COVID-19, *SARS-CoV-2*, new coronavirus infection, long covid, post COVID-19 condition, elderly and senile age, atrial fibrillation, heart failure, hypokalemia.

For citation: Starichkova A. A., Tsygankova O. V., Khidirova L. D., Starichkov A. A., Litvinenko P. I. Cardiometaabolic disorders in *SARS-CoV-2* infection and post-covid syndrome // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 49-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008

В начале декабря 2019 г. в Китайской Народной Республике появились случаи тяжелых первичных вирусных пневмоний с летальными исходами. Первый такой случай официально зарегистрирован в городе Ухань 8 декабря 2019 г. [1, 2]. Комитет здравоохранения города Ухань 30 декабря 2019 г. выпустил срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии, а 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дала заболеванию, связанному с *SARS-CoV-2* и приобретшему характер пандемии, название COVID-2019 (Coronavirus Disease 2019) [3]. По состоянию на начало 2022 г. во всем мире зарегистрировано свыше 318 млн подтвержденных случаев COVID-19, включая более 5 млн случаев смерти [4].

Прогнозируется, что пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) вызовет новую пандемию неинфекционных заболеваний, в большей степени сердечно-сосудистых (ССЗ), поскольку общей основой их патогенеза является хронический провоспалительный статус [3, 5-7]. В этой связи интерес представляют как относительно краткосрочный (до 12 недель), так и долгосрочный периоды наблюдения. Для оценки особенностей течения COVID-19 и динамики коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19, спустя 3, 6, 12 месяцев после выздоровления в Евразийском регионе был создан международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование *SARS-CoV-2*» (АКТИВ), в котором принимают участие специалисты из 7 стран. В регистре предусмотрено 6 визитов пациента: 3 очных во время острого периода и 3 заочных (телефонные звонки) через 3, 6, 12 месяцев после выздоровления. В регистр уже включены 9070 пациентов [8, 9]. Основные цели регистра – анализ влияния инфицирования вирусом *SARS-CoV-2* на последующее течение хронических неинфекционных заболеваний, диагностика вновь возникших заболеваний, обра-

щаемость пациентов за медицинской помощью и летальность в постгоспитальном периоде [9, 10].

Кроме того, оценивается влияние полиморбидности в целом и различных сочетаний сопутствующих заболеваний, а также классических факторов риска: ожирения, курения, артериальной гипертензии (АГ), возраста старше 60 лет, – на риск развития тяжелого течения *SARS-CoV-2* и летального исхода [10]. По данным этого регистра, у 79,8% пациентов с COVID-19 имелись сопутствующие заболевания. Чаще всего встречались АГ – 55,41%, ожирение – 35,54%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 20,62%, сахарный диабет (СД) 2-го типа – 17,52%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 16,3%, в том числе ХСН I-II функционального класса (ФК) – 10,6%, ХСН III-IV ФК – 5,7%, хроническая болезнь почек (ХБП) – 7,53%, фибрилляция предсердий (ФП) – 6,78%, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт в анамнезе – 5,73% и 4,27% соответственно, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 4,65%, бронхиальная астма (БА) – 3,28%, активное онкологическое заболевание – 2,12% [10]. Таким образом, согласно данным регистра «АКТИВ», большинство пациентов, перенесших COVID-19, в качестве коморбидных нозологий имеют ССЗ и метаболические нарушения [10]. В постгоспитальном периоде в течение 3 и 6 месяцев наблюдения у 5,6% и 6,4% пациентов были диагностированы вновь возникшие заболевания – АГ, ИБС, ИМ, СД 2 типа, ХСН. Последняя была зарегистрирована у 0,8% в первые 3 месяца и у 1,3% через 4-6 месяцев. Пациенты с ССЗ, возникшими *de novo*, перенесли COVID-19 в более тяжелой форме, были старше и чаще имели ожирение по сравнению с пациентами без впервые выявленных заболеваний. Летальность у больных с впервые манифестировавшей сердечно-сосудистой патологией составила 1,9% в первые 3 месяца после выздоровления и 0,2% через 4-6 месяцев с преобладанием сердечно-сосудистых причин смерти (31,8%) [9].

В метаанализе, включившем 47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет, показано, что у 80% пациентов с COVID-19 сохраняются симптомы после разрешения острого заболевания: головная боль — 44%, расстройства внимания — 27%, выпадение волос — 25%, симптомы поражения сердечно-сосудистой системы (ССС): усталость — 58%, одышка — 24% [11]. Аналогичные результаты получены и в систематических обзорах 2021 г. [12]. Так, по данным A. L. Cabrera Martimbiano и соавт. (2021 г.), распространенность длительного COVID-19 составляет от 4,7% до 80%, а частота его симптомов в виде боли в груди, усталости, одышки — 89%, 65% и 61% соответственно, что, по мнению авторов, заставляет задуматься о долгосрочном вовлечении ССС как во время, так и после перенесенной инфекции [13].

Постковидный синдром (ПКС) — относительно новая проблема, являющаяся одной из самых интригующих и важных с точки зрения долгосрочного прогноза, патогенез которого полностью не изучен [14]. Одновременно сосуществует несколько не противоречащих друг другу гипотез его возникновения, в том числе образование микротромбов, подавление рецепторов ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ2), длительный воспалительный процесс. Характерны иммуносупрессия, постсептический катаболический процесс, реактивация вируса, его персистенция, стойкая виремия, вирусная инфильтрация тканей, повторное инфицирование, эндотелиальная дисфункция [14–17]. После острой фазы НКИ происходит пролонгирование системного иммунного воспаления, сохраняются остаточные повреждения, ухудшающие течение сопутствующих заболеваний, преимущественно ССС [18–20]. Также возникают различные варианты психических расстройств, посттравматический стресс [21]. Патофизиологические механизмы пролонгации COVID-19 схематически представлены на рис. 1 [22]. Предикторами развития длительного COVID-19 считаются пожилой возраст, женский пол, тяжелое течение острого COVID-19, большое количество сопутствующих заболеваний, госпитализация и использование кислорода в острой фазе заболевания [13].

Актуальность постковидного синдрома определяется тем, что людей с данной патологией становится все больше во всем мире и на сегодняшний день они имеют мозаичную, но характерную клинику [23], а также наличием введенного ВОЗ специального кода U09.0 в МКБ-10 «Состояния после COVID-19»

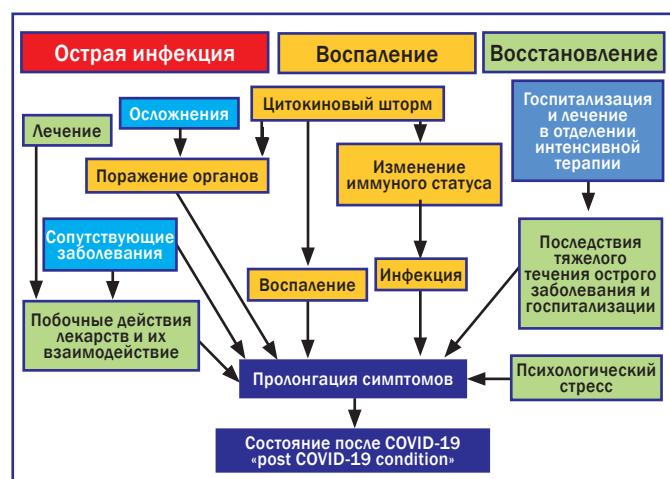


Рис. 1. Различные патофизиологические механизмы состояния после COVID-19 (адаптировано из [22]) / Various pathophysiological mechanism of post COVID-19 condition (adapted from [22])

[24]. Особые клинические характеристики рассматриваемый синдром приобретает у пациентов с верифицированными ССЗ, которые ухудшают прогноз для таких больных по сравнению с пациентами без кардиоваскулярной патологии, в том числе за счет увеличения обращаемости пациентов за медицинской помощью по поводу дестабилизации артериального давления (АД) и ИБС, высокой летальности, что отражено в базе данных регистра АКТИВ (2021) [9, 25].

Коронавирус и сердечно-сосудистая система.

Общая информация и патогенетические аспекты

К предположительным механизмам поражения ССС как непосредственно при течении НКИ, так и при наличии постковидного синдрома можно отнести следующее:

1) патологический системный воспалительный ответ, максимальная выраженность которого реализуется в развитии цитокинового шторма, вызванного дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1-го и 2-го типов, что приводит к полиорганной недостаточности, в том числе к поражению ССС [17, 26, 27];

2) дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва, вплоть до развития ИМ 2-го типа, возможно, вследствие тахикардии и анемии, что является предметом дискуссий кардиологического сообщества [26, 28];

3) риск тромботических осложнений (на фоне прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления) [13, 26, 29];

4) аутоиммунно-опосредованный механизм, при котором SARS-CoV-2 может действовать как иммунный триггер, приводящий к молекулярной мимикрии и повреждению клеток хозяина [29];

5) риск разрыва атеросклеротической бляшки с манифестацией острого коронарного синдрома (ОКС) вследствие вирусиндуцированного воспаления [26, 29].

К патофизиологии поражения ССС при острой инфекции COVID-19 также относят:

1) признаки воспаления в тканях сердца и эндотелиальных клетках сосудов, указывающие на косвенное повреждение клеток ССС при гистологических исследованиях [30, 31];

2) дыхательную дисфункцию и гипоксию (окислительный стресс, внутриклеточный ацидоз и повреждение митохондрий);

3) микроваскулярное повреждение вследствие гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий сосудов, в том числе коронарных артерий с развитием эндотелиита (термин, впервые предложенный Z. Varga);

4) побочное действие лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19 [26].

Существует ограниченное количество научных работ, в которых обсуждаются возможные патофизиологические механизмы и факторы риска длительного COVID-19. Следует предположить, что если состояние после НКИ имеет разнобразную клиническую картину, то, соответственно, в его основе лежит многофакторная патофизиология [17]. Таким образом, на сегодняшний день не существует единой теории, способной объяснить патогенез развития ПКС. Особый интерес вызывает повреждение миокарда, которое чаще встречается при инфекциях средней и тяжелой степени тяжести и является предиктором неблагоприятных клинических исходов среди госпитализированных и у пациентов с ПКС [17, 21, 32]. Наличие миокардита у пациентов с ПКС до сих пор является предметом активного обсуждения [19, 29, 31], в то же время высокие риски прогрессии или раз-

вития СН, нарушений сердечного ритма и проводимости синусов не вызывают [33].

Как уже упоминалось, сегодня имеются доказательства негативного влияния COVID-19 на развитие ССЗ *de novo* [2, 34]. N. S. Hendren et al. (2020) предложили для обозначения кардиологических проявлений COVID-19 ввести новое понятие: «острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром» (acute COVID-19 cardiovascular syndrome, ACovCS), описывающий широкий спектр сердечно-сосудистых и тромботических осложнений коронавирусной инфекции, в том числе нарушения ритма различной топологии и градаций (ФП, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков), острое миокардиальное повреждение, фульминантный миокардит, выпотной перикардит, тампонада сердца, артериальные и венозные тромботические нарушения в виде ОКС, инсульта, тромбоза глубоких вен [35]. С клинических позиций важно, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО) нередко манифестируют после стабилизации и/или улучшения респираторного статуса больного и даже в отсроченном постковидном периоде [36, 37].

Острая фаза COVID-19 изучена достаточно полно, в связи с чем фокус исследовательского интереса сосредоточен на его лонгитудинальных эффектах. В настоящее время проводится ряд наблюдательных исследований, направленных на определение долгосрочных последствий COVID-19. Один из них, реестр CV-COVID-19 (NCT04359927, Италия), направлен на определение частоты клинически значимых конечных точек, таких как сердечно-сосудистая смертность, ОКС, инсульт, ТЭЛА и госпитализация из-за СН [20]. В Евразийском регионе создан международный регистр АКТИВ, описанный выше. Создаются центры и кабинеты диагностики состояний после COVID-19.

Показано, что после выздоровления от COVID-19 40–60% пациентов продолжают испытывать широкий спектр симптомов, а также имеют свидетельства сердечных и респираторных аномалий, приводящих к ограничениям физических нагрузок [21] (рис. 2). В то же время это не является специфической особенностью SARS-CoV-2. Постинфекционные осложнения также были задокументированы после заражения другими коронавирусами. У пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), вызванным коронавирусом SARS-CoV-1, и ближневосточным респираторным синдромом (MERS), вызванным коронавирусом MERS-CoV, наблюдались стойкие или впервые возникающие симптомы, включая выраженную усталость, одышку, слабость, миалгии, депрессию с улучшением состояния через 1–2 года. Наблюдение проводилось в течение 15 лет после заражения. В исследованиях сообщалось об общем негативном влиянии на здоровье, снижении емкости легких, ухудшении психологического статуса, костного и липидного обменов, причем две последние позиции могут быть ассоциированы в первую очередь с использованием системных стероидов. Некоторые пациенты продолжали жаловаться на снижение качества жизни и испытывать общесоматические симптомы, а при инструментальном обследовании у них выявлялась различная патология (дислипидемия, дистимия, асептический некроз головки бедренной кости и т. д.) спустя 10 и более лет после острого заболевания [19, 38–40].

Связаны ли вопросы хронизации COVID-19 с персистенцией вируса или же «долгий ковид» — это исключительно следствие его пребывания в организме? Ответ не однозначен. Ряд исследований показывает, что SARS-CoV-2 обладает способностью длительно находиться в макрофагах, создавая патогенетические предпосылки для долгосрочного сохранения симптомов, причем вопрос о сроках и возможности его элиминации остается откры-



тым [41, 42]. У некоторых пациентов, госпитализированных с тяжелой пневмонией COVID-19, вирусную РНК обнаруживали в крови (так называемая РНКемия), в респираторном и желудочно-кишечном тракте, причем она сохранялась в течение нескольких недель после первоначального заражения [43]. В этой связи может быть оправдана аналогия с герпетической инфекцией и вирусными гепатитами, при которых этиологический агент пожизненно остается в организме, поддерживает выработку как противовирусных, так и аутоантител, а при благоприятных для себя условиях активизируется, вызывая манифестные висцеральные поражения и клиническую симптоматику. Подобный параллелизм можно наблюдать и с ВИЧ-инфекцией, с которой SARS-CoV-2 имеет общие фрагменты генома, приводя к иммуносупрессии при прогрессировании заболевания. Убедительных данных о длительной персистенции вируса в миокарде и затяжных постковидных миокардитах на сегодняшний момент нет [41].

Таким образом, ССЗ в значительной степени связаны с ростом смертности и повышенным риском осложнений у лиц, пораженных вирусом SARS-CoV-2, как непосредственно во время заболевания, так и в постковидном периоде за счет более тяжелого течения инфекции и декомпенсации кардиальной патологии. Это определяет важность стратификации риска и изучения отсроченного кардиологического прогноза на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Несмотря на стремительно растущее внимание к данному вопросу и появление значительного объема публикаций, зачастую противоречивых, механизмы этих взаимосвязей до сих пор неоднозначны [44].

Состояние после COVID-19 / «post COVID-19 condition» («синдром хронического COVID-19», «отдаленные последствия COVID-19», «длительный COVID-19», «затяжной COVID-19», «постковидный синдром»)

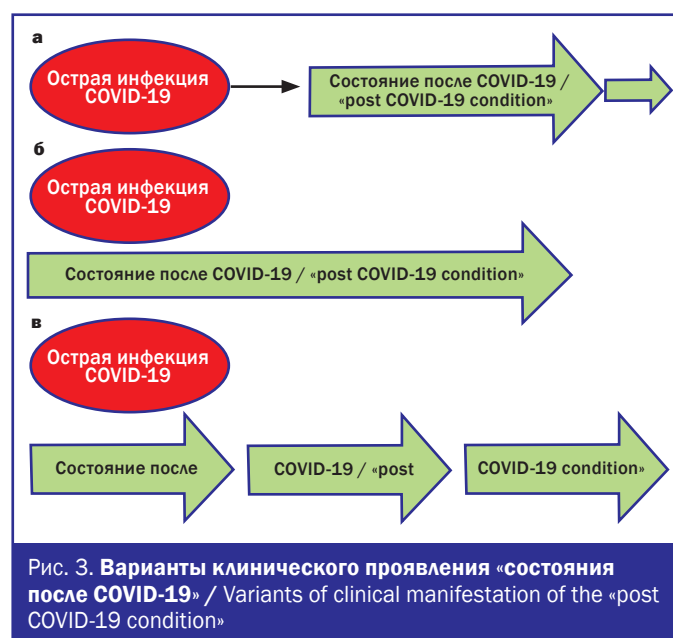
Постковидный синдром, также известный как «long COVID», — последствия коронавирусной инфекции COVID-19, — это мульт-

тисистемный симптомокомплекс, который может развиваться после тяжелой, легкой или даже бессимптомной инфекции *SARS-CoV-2*, как у взрослых, так и у детей. Мультисистемность этого состояния подчеркивается практически во всех публикациях. Симптомы, связанные с какой-либо системой органов, практически всегда сосуществуют с нарушениями функции другой. Например, кардиальные проблемы, аносмия и выпадение волос. До половины пациентов с «долгим COVID-19» имеют 10 и более симптомов [45, 46].

Долгое время не существовало общепринятого определения длительного COVID, но в широком смысле это отсроченное выздоровление от инфекции *SARS-CoV-2*. Полный спектр клинических последствий COVID-19 не полностью изучен. Одна из проблем при характеристике «long COVID» заключается в том, что симптомы, сообщаемые пациентом, часто не объективизируются клинической оценкой у врача или опросами [38]. 6 октября 2021 г. ВОЗ представила первое определение ПСК, дефинируя его как состояние, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*, как правило, в течение 3 месяцев от момента ее дебюта и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. К числу наиболее распространенных относятся утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, а также ряд других (боль в грудной клетке, тахикардия, ощущение сердцебиения и т. д.), которые, как правило, влекут негативные последствия для выполнения повседневной деятельности. Минимальное число симптомов, необходимое для постановки диагноза, не было определено, причем появление симптоматики может отмечаться как после выздоровления от острой инфекции COVID-19 (рис. 3а), так и на фоне их персистенции с момента развития заболевания (рис. 3б). Кроме того, встречается и вариант периодического возникновения/исчезновения или рецидивирования симптомов с течением времени (рис. 3в) [24].

Фибрилляция предсердий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией *SARS-CoV-2* и состоянием после COVID-19

Нарушения сердечного ритма являются одним из наиболее частых ССО при COVID-19 [26]. Распространенность арит-



мий варьирует от 6,9% при легком течении НКИ до 44% при тяжелом [36, 47, 48]. Распространенность, этиология и маркеры (лабораторные и инструментальные) ФП после выздоровления от COVID-19, а также связь между перенесенной инфекцией и аритмиями в постковидный период практически не исследовались [46]. К механизмам возникновения аритмий при COVID-19 относят нарушение метаболизма и гипоксию, в том числе вследствие микротромбозов коронарных артерий; гипокалиемию, генез которой будет изложен ниже; возможное развитие вирусного миокардита и прямой цитотоксичности с изменениями проводимости и/или реполяризации. Накопление ангиотензина II вследствие воздействия *SARS-CoV-2* на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) может вызывать фиброз миокарда и ремоделирование сердца, что также будет способствовать возникновению аритмий [26, 49].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Ming-yue Chen и соавт. (2021 г.), ранее существовавшая и впервые возникшая ФП у пациентов с COVID-19 достоверно коррелировала с увеличением смертности, но клинические исходы, прогноз и патогенез ФП при COVID-19 пока остаются противоречивыми [50]. Вероятно, пациенты с COVID-19 и впервые выявленной ФП могут иметь существующий субстрат (фиброз, АГ) для формирования данного нарушения ритма, а острая инфекция COVID-19 может стать триггером для ее инициации [49, 51]. Есть мнение, что впервые возникшая ФП, ассоциированная с течением НКИ, сопряжена с худшим прогнозом, чем предсуществующая. В метаанализе Ming-yue Chen и соавт. (2021 г.) показано, что у пациентов с ФП *de novo* на фоне COVID-19 отмечалось увеличение смертности после выписки из стационара [50].

Кроме того, НКИ может способствовать развитию протромботического состояния и возникновению тромбоэмболических осложнений, в связи с чем необходима своевременная диагностика не только непосредственно нарушений ритма сердца и своевременное назначение антикоагулянтов в соответствующих дозах, но и выявление многочисленных предрасполагающих триггеров ФП с акцентом на пациентов старшей возрастной группы, поскольку данный контингент подвержен большему риску тромбоэмболии и кровотечений [52]. Последнее замечание находит свое отражение в ряде публикаций — действительно, пациенты с тяжелой пневмонией и после выздоровления имеют склонность к тромбоцитопении (аутоиммунного характера, за счет дисфункции костного мозга, повреждения тромбоцитов вирусом *SARS-CoV-2*, снижения выработки тромбопоэтина и повышенного потребления тромбоцитов), а значит, и к высокому риску кровотечений [44, 53–55].

Электролитные нарушения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией *SARS-CoV-2* и длительным COVID-19

Гипокалиемия — частое электролитное осложнение у госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной *SARS-CoV-2*, особенно у пожилых, — может рассматриваться как косвенный индикатор степени тяжести болезни [56, 57]. Электролитные нарушения, к которым относится гипокалиемия, в постковидном периоде практически не описаны в литературе [58]. Причины снижения концентрации калия в крови при COVID-19 и ПКС в настоящий момент однозначно не установлены. В качестве ведущего фактора обсуждается гиперактивация РААС [56, 58–60]. При проникновении вируса *SARS-CoV-2* в клетки-мишени посредством АПФ2 уменьшается количество последнего на их поверхности, что сопровождается нарушением клиренса ангиотензина II, избыточной секрецией

альдостерона и ведет к развитию гипокалиемии вследствие чрезмерного выведения калия почками [61].

Также описано прямое воздействие вируса на канальцевый эпителий почек, сопровождающееся потерей электролитов [56]. Причинами гипокалиемии у пациентов с COVID-19 могут быть и повышенные потери калия в желудочно-кишечном тракте вследствие рвоты и диареи. Свой вклад в развитие электролитных нарушений могут также вносить лекарственные средства, применяемые клиницистами, согласно клиническим рекомендациям по лечению НКИ, в частности глюкокортикостероиды (ГКС) и антибактериальные препараты. ГКС вызывают гипокалиемию путем активации Na^+/K^+ -АТФазы в скелетных мышцах и перемещения экстрацеллюлярного калия внутрь клеток [62]. По данным Н. S. Rehan и соавт. (2019), антибактериальные препараты являлись причиной ятрогенной гипокалиемии в 47,5% случаев, наиболее часто — цефтриаксон (24,5%) и азитромицин (10,5%) [63].

Согласно анализу М. Noori, S. A. Nejadghaderi и соавт. (2021) ($n = 91\,945$), целью которого было изучение частоты развития гипокалиемии у пациентов с COVID-19, она имела место в 24,31% случаев [60]. Гипокалиемия и часто сопутствующая ей гипомagneмия, в свою очередь, могут стать причиной развития резистентных к лекарственной терапии нарушений ритма, особенно у больных с заболеваниями ССС [61]. Уточнение генеза и значимости электролитных нарушений среди пациентов с COVID-19 и в его отсроченном периоде требует дальнейших исследований [56].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и постковидный синдром в свете развития сердечной недостаточности

К наиболее тяжелым коморбидным состояниям у пациентов с COVID-19 можно отнести ХСН, которая может как сопутствовать НКИ, так и возникать *de novo* [36, 64]. Согласно данным систематического обзора Е. Yonas, I. Alwi и соавт. (2021), у пациентов с СН повышен риск госпитализаций по любой причине и неблагоприятных исходов и смерти от COVID-19 [65]. В то же время даже выздоровевшие после COVID-19 и не имеющие СН в последующем демонстрировали более высокий риск ее развития [32].

В клинической практике применяется исследование натрийуретических пептидов у пациентов с COVID-19, которое облегчает практикующему врачу проведение дифференциальной диагностики синдрома одышки во время НКИ и в отдаленном периоде [66]. Однако во время острого заболевания COVID-19 натрийуретические пептиды часто повышены в связи с внесердечными причинами, что ассоциировано с плохим прогнозом течения коронавирусной инфекции [64]. М. P. Cassar, E. M. Tunnicliffe и соавт. (2021 г.) провели оценку сердечно-легочных симптомов, а также биохимическое исследование крови, включающее С-реактивный белок, NT-proBNP, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца и легких, оценили функцию внешнего дыхания у 58 пациентов через 2-3 и 6 месяцев после перенесенной НКИ без предшествующего анамнеза СН. Интересно, что NT-proBNP был повышен через 2-3 месяца у 20% пациентов, уменьшившись до 17% через 6 месяцев, что может быть расценено как эволюция ПКС, обусловленная не только поражением сердца и увеличением давления наполнения его левого желудочка, но и другими, экстракардиальными факторами, поскольку при оценке структурно-функционального состояния миокарда путем МРТ не было выявлено статистически значимых отличий в течение 6 месяцев наблюдения и только

у 2 пациентов снизилась фракция выброса левого желудочка с сохраненной до умеренно сниженной; параметры правого желудочка были нормальными у всех пациентов и случаев активного миокардита не было выявлено [21].

Аналогично в исследовании PHOSP-COVID (2021 г.) ($n = 1077$) оценивалось состояние пациентов через 5 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 и у 46 человек отмечалось повышение натрийуретических пептидов, несмотря на то, что СН была диагностирована в анамнезе у 15 пациентов из 1077 [67]. В то же время необходимо подчеркнуть, что при значительном повышении натрийуретических пептидов показан экстренный осмотр кардиолога: если NT-proBNP ≥ 2000 пг/мл — наивысший риск и приоритет для очного осмотра и госпитализации; $400 \leq \text{NT-proBNP} < 2000$ пг/мл — пациенты с промежуточным риском, могут нуждаться в заочном консультировании и проведении ЭхоКГ по возможности [68].

В свете крайне неблагоприятного прогноза у пациентов с СН и наличия современных возможностей ее комплексной четырехкомпонентной терапии важна своевременная диагностика этого состояния у пациентов как во время инфекции COVID-19, так и в отсроченном периоде, особенно при сохранении жалоб на усталость и одышку [2, 21, 69]. Согласно Резолюции Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества, посвященной реабилитации после COVID-19, несмотря на то, что одышка является одним из самых распространенных симптомов в постковидном периоде и ее распространенность может достигать 79%, в случае сохранения этого симптома на протяжении 2-3 месяцев после перенесенной инфекции рекомендовано проводить дообследование (диспансеризацию) у терапевта, пульмонолога, кардиолога для уточнения ее причины [70].

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 и состояние после COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста

Число людей старшего возраста неуклонно нарастает, и, согласно прогнозам, к 2050 г. 1 из 5 человек будет старше 60 лет. В связи с этим огромную важность приобретают вопросы геронтологии и гериатрии [71, 72]. COVID-19 диспропорционально опасен для лиц пожилого и старческого возраста: на долю пациентов 65 лет и старше в мире приходится 90% всех смертей от COVID-19. Эволюционным преимуществом и отличительной особенностью вируса SARS-CoV-2 является возможность его передачи в инкубационный период, что, наряду с бессимптомными формами, создает высокую вероятность заражения для наиболее уязвимых пожилых людей, прежде всего с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем [44, 73]. Наибольшее количество госпитализаций, связанных с ССЗ, приходится на лиц пожилого и старческого возраста, а клинические исходы ССЗ у пациентов со старческой астенией ассоциированы с большим риском заболеваемости и смертности как в острых, так и в хронических ситуациях [37].

У пациентов пожилого и старческого возраста распространены гериатрические синдромы, которые могут приводить к развитию старческой астении, которая сегодня расценивается как новый фактор ССС-риска, высокий индекс коморбидности, психоэмоциональные и когнитивные нарушения, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, снижение функции иммунной системы, что ухудшает прогноз COVID-19 и состояние пациента после выписки из стационара [37, 74, 75]. С другой стороны, COVID-19 усугубляет течение классических гериатрических синдромов, увеличивая риск развития недостаточности питания, саркопении, падений, что,

в свою очередь, ассоциировано в дальнейшем со снижением качества жизни и утратой автономности пожилого пациента после перенесенной инфекции [74].

Диагностика COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста осложнена атипичностью его проявлений [74], что в последующем ожидаемо затруднит и верификацию состояния после COVID-19. У пожилых людей, даже при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний, последствия перенесенного COVID-19 в виде одышки, повышенной утомляемости, слабости, нарушений ритма и проводимости сердца, психических и когнитивных расстройств могут сохраняться длительное время [76]. При фармакотерапии у пациентов этой возрастной группы следует принимать во внимание не только наличие хронических или острых заболеваний, но и гериатрических синдромов, результаты оценки функционального статуса, наличие когнитивных и эмоциональных нарушений, а также социальных проблем [37, 74].

По данным регистра ORBITAF (n = 9974), больные с ФП и старческой астенией реже получали лечение новыми пероральными антикоагулянтами, что могло сказаться на увеличении числа тромбоэмболий. Также представляется важной информация о том, что лечение новыми пероральными антикоагулянтами по сравнению с приемом варфарина может сопровождаться меньшей частотой развития деменции [52]. Медицинская помощь пациентам пожилого и старческого возраста, госпитализированным с COVID-19, оказывается, как правило, мультидисциплинарной командой, включающей терапевтов, кардиологов, пульмонологов, анестезиологов-реаниматологов и, при наличии такой возможности, гериатров. После выписки из стационара важная цель их курации — сохранение автономности и поддержание удовлетворительного качества жизни [74].

Заключение

Таким образом, лица с ССЗ в структуре заболеваемости COVID-19 и ПКС занимают особое место. В связи с этим необходим комплекс профилактических мероприятий, особенно в отношении больных пожилого и старческого возраста, который должен включать три области:

- 1) профилактику собственно инфицирования вирусом;
- 2) контроль коморбидных состояний, как имевшихся ранее, так и развившихся *de novo*;
- 3) сохранение функционального статуса пациента и профилактику гериатрических синдромов.

Появляется все больше данных о том, что ПКС у пациентов с ССЗ характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом. По всей видимости, в обозримом будущем COVID-19 продолжит оставаться серьезной медико-социальной проблемой и представление о долгосрочном влиянии НКИ на различные органы и системы может изменяться по мере поступления новых доказательных данных.

На сегодняшний день уже опубликовано и продолжает публиковаться в ведущих медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях большое количество информации, посвященной инфекции COVID-19. В основном это описание клинических случаев и данные наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов [68]. В то же время инициированы сотни рандомизированных клинических исследований, которые должны дать убедительные ответы на имеющееся множество вопросов, касающихся диагностической тактики и терапевтических подходов не только к НКИ, но и к менее изученному постковидному синдрому. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № AAAA-A17-117112850280-2

The work was partially carried out according to the State task within the framework of the budget theme No. AAAA17-117112850280-2

Литература/References

1. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature*. 2020; 579 (7798): 265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
2. Wahlgren C., Divanoglou A., Larsson M. et al. Rehabilitation needs following COVID-19: Five-month post-discharge clinical follow-up of individuals with concerning self-reported symptoms // *EClinicalMedicine*. Published by the Lancet. Published online. 2021; 4. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101219>.
3. Чазова И. Е., Блинова Н. В., Невзорова В. А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19 // *Системные гипертензии*. 2020; 17 (3): 35-41. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200362/>. [Chazova I. E., Blinova N. V., Nevzorova V. A. et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19 // *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (3): 35-41. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200362/>]
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://covid19.who.int/>.
5. Цыганкова О. В., Николаев К. Ю., Федорова Е. Л. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину // *Атеросклероз*. 2014; 1: 44-55. [Tsygankova O. V., Nikolayev K. Yu., Fedorova Ye. L. i dr. Risk factors for cardiovascular diseases. A look at a woman // *Ateroskleroz*. 2014; 1: 44-55.]
6. Цыганкова О. В., Николаев К. Ю., Федорова Е. Л., Бондарева З. Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014; 1 (14): 17-25. [Tsygankova O. V., Nikolayev K. Yu., Fedorova Ye. L., Bondareva Z. G. The exchange of sex hormones in the body of a man through the prism of cardiovascular risk // *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2014; 1 (14): 17-25.]
7. Цыганкова О. В., Платонов Д. Ю., Бондарева З. Г., Старичков А. А. и др. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения // *Проблемы женского здоровья*. 2013; 4 (8): 50-59. [Tsygankova O. V., Platonov D. Yu., Bondareva Z. G., Starichkov A. A. i dr. Ischemic disease in women: pathogenetic and pathomorphological features of the formation and clinical course // *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2013; 4 (8): 50-59.]
8. <https://activ.euat.ru/> / 10.01.2022 г. ID-исследования: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384.
9. 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 E. I., Arutyunov A. G. on behalf of coauthors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register «Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)». Data from 6-month follow-up // *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (10): 4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708.]
10. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. 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. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.

- [Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G. et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2») // *Kardiologiya*. 2021; 61 (9): 20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.]
11. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
12. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. Characterising long COVID: a living systematic review // *BMJ Global Health*. 2021; 6: e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
13. Cabrera Martimbiano A. L., Pacheco R. L., Bagattini Á. M., Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID- 19: A systematic review // *Int J Clin Pract*. 2021; 75: e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>.
14. Seeherman S., Suzuki Y. J. Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis // *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (4): 1659. PMID: 33562193. <https://doi.org/10.3390/ijms22041659>.
15. Zhang L., Li C., Zhou Y. et al. Persistent viral shedding lasting over 60 days in a mild COVID-19 patient with ongoing positive SARS-CoV-2 // *Quant Imaging Med Surg*. 2020; 10 (5): 1141-1144. PMID: 32489935. <https://doi.org/10.21037/qims.2020.04.08>.
16. Liu W.-D., Chang S.-Y., Wang J. T. et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19 // *J Infect*. 2020; 81 (2): 318-356. PMID: 32283147. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063>.
17. Shin Jie Yong. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infectious Diseases*. 2021; 10 (53): 737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
18. Белоцерковская Ю. Г., Романовских А. Г., Смирнов И. П. и др. Долгий COVID-19 // *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 261-268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805.
[Belotserkovskaya Yu. G., Romanovskikh A. G., Smirnov I. P. et al. Long COVID-19 // *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 261-268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805.]
19. Dixit N. M., Churchill A., Nsair A., Hsu J. J. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? // *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2021; 5: 100025. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100025.
20. Arévalo V., Ortega-Paz L., Fernandez-Rodríguez D. et al. Long-term effects of coronavirus disease 2019 on the cardiovascular system, CV COVID registry: A structured summary of a study protocol // *PLoS One*. 2021; 16 (7): e0255263. DOI: 10.1371/journal.pone.0255263.
21. Cassar M. P., Tunnicliffe E. M., Petousi N. et al. Symptom Persistence Despite Improvement in Cardiopulmonary Health — Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing postCOVID-19 // *EClinicalMedicine*. Published by the Lancet. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101159> 2589-5370/.
22. Raveendran A. V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview // *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15 (3): 869-875. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.
23. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. Characterising long COVID: a living systematic review // *BMJ Global Health*. 2021; 6: e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
24. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. <https://covid19.who.int/>.
25. Полякова О. А., Остроумова О. Д., Миронова Е. В. и др. Перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом // *Медицинский совет*. 2021; (14): 23-34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-23-34>.
[Polyakova O. A., Ostroumova O. D., Mironova E. V. et al. Prospects for the use of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of patients with post-covid syndrome // *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021; (14): 23-34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-23-34>.]
26. Карпов Ю. А., Комиссаренко И. А. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. Место β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов // журнал называется Атмосфера. Кардиология. 2020. 4: 3-11. DOI: 10.24412/2076-4189-2020-1231.
- [Karpov Y. A., Komissarenko I. A. Cardiovascular System Damage in SARS-CoV-2 Infection. Role of β-blockers and Calcium Channel Blockers // *Atm spherA*. 2020. 4: 3-11. DOI: 10.24412/2076-4189-2020-1231.]
27. Salamanna F., Veronesi F., Martini L., Landini M. P., Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data // *Front. Med*. 2021; 8: 653516. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516.
28. Ståhlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome // *The American Journal of Medicine*. 2021; 134: 1451-1456. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.004>.
29. Kunal S., Madan M., Tarke C. et al. Emerging spectrum of post-COVID-19 syndrome // *Postgrad Med J Epub ahead of print*: [please include Day Month Year]. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139585.
30. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review // *J Clin Pathol*. 2021; 74 (2): 76-83. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
31. Roshdy A., Zaher S., Fayed H., Coghan J. G. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies // *Front Cardiovasc Med*. 2021; 7: 626975. DOI: 10.3389/fcvm.2020.626975.
32. Ramadan M. S., Bertolino L., Zampino R. et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review // *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (9): 1250-1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
33. Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. C-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень // *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (6): 4138. 128-134. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138.
[Utkina E. A., Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target // *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (6): 4138. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138.]
34. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30566-3.
35. Hendren N. S., Drazner M. H., Bozkurt B., Cooper L. T. Jr. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome // *Circulation*. 2020; 141 (23): 1903-1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
36. Бубнова М. Г., Аронов Д. М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 688-699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
[Bubnova M. G., Aronov D. M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation // *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 688-699 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.]
37. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации геронтологов и гериатров // *Кардиология*. 2020; 61 (5): 71-78. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1349.
[Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu., Runikhina N. K. et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians // *Kardiologiya*. 2021; 61 (5): 71-78. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1349.]
38. Deer R. R., Rock M. A., Vasilevsky N. et al. Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition // *EBioMedicine*. Published by the Lancet. November 2021; 25; 74: 103722. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103722.
39. Peixun Zhang, Jia Li, Huixin Liu et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study // *Bone Research*. 2020; 8: 8.
40. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection // *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 9110.
41. Благова О. В., Коган Е. А., Лутохина Ю. А. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов // *Кардиология*. 2021; 61 (6): 21-27. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659.
[Blagova O. V., Kogan E. A., Lutokhina Y. A. et al. Subacute and chronic post-

- covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms // Kardiologiya. 2021; 61 (6): 11-27. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659.]
42. Dorward D. A., Russell C. D., Um I. H. et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19 // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021; 203 (2): 192-201. DOI: 10.1164/rccm.202008-3265OC.
43. McGonagle D., Kearney M. F., O'Regan A. et al. Therapeutic implications of ongoing alveolar viral replication in COVID-19 // The Lancet Rheumatology. Published online December 1, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00322-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00322-2).
44. Гущина О. И., Ложкина Н. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с вирусной инфекцией SARS-CoV-2: течение и прогноз // Атеросклероз. 2021; 17 (3): 97-105. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105.
[Gushchina O. I., Lozhkina N. G. Cardiovascular diseases in combination with SARS-CoV-2 viral infection: course and forecast // Atherosclerosis. 2021; 17 (3): 97-105. (In Russ.) DOI: 10.52727/2078-256X-2021-3-97-105.]
45. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / Под ред. проф. Воробьева П. А. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7-8: 3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>.
[Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and with post-covid syndrome in the outpatient setting / Ed. prof. Vorobiev P. A. // Problemy standartizatsii v zdravookhraneni. 2021; 7-8: 3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>.]
46. Мартынов А. И., Горелов А. В., Малавлин А. Г. и др. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021).
[Martynov A. I., Gorelov A. V., Malavlin A. G. i dr. Methodological recommendations «Peculiarities of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures» (approved at the XVI National Congress of Therapists on November 18, 2021).]
47. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy // JAMA. 2020; 323 (18): 1775-1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
48. Яхонтов Д. А., Хидирова Л. Д., Зенин С. А. Оценка некоторых клиникапатогенетических взаимосвязей у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и экстракардиальной патологией // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019; 2: 29-37. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-2-29-37>.
[Yakhontov D. A., Khidirova L. D., Zenin S. A. Assessment of some clinical pathogenetic interactions in patients with atrial fibrillation in combination with the arterial hypertension and extracardiac pathology // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019; (2): 29-37. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-2-29-37>.]
49. Сержина Е. К., Обрезан А. Г. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией: механизмы и терапевтические подходы. 2021; 2 (9): 14-20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-2-14-20>.
[Serezhina Ye. K., Obrezan A. G. Atrial fibrillation associated with novel coronavirus infection: mechanisms and therapeutic approaches. 2021; 2 (9): 14-20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-2-14-20>.]
50. Ming-yue Chen, Fang-ping Xiao, Kuai L. et al. Outcomes of atrial fibrillation in patients with COVID-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis // American Journal of Emergency Medicine. 2021; 50: 661-669. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.050>.
51. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями // Медицинский алфавит. 2019; 2 (30): 23-27. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30\(405\)-23-27](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-23-27).
[Khidirova L. D., Yakhontov D. A. Assessment of progression of atrial fibrillation in middle-aged individuals with hypertension in combination with comorbid extracardiac diseases // Medical alphabet. 2019; 2 (30): 23-27. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30\(405\)-23-27](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-23-27).]
52. Канорский С. Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов // Кардиология. 2021; 61 (6): 79-87. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1627.
- [Kanorski S. G. Atrial fibrillation in old age: risk management and features of the use of direct oral anticoagulants // Kardiologiya. 2021; 61 (6): 79-87. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1627.]
53. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. et al. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis // Clin Chim Acta. 2020; 506: 145-148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178975; PMCID: PMC7102663.
54. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Fotiou D. et al. Late-onset hematological complications post COVID-19: An emerging medical problem for the hematologist // Am J Hematol. 2021; 1-10. DOI: 10.1002/ajh.26384.
55. Chen W., Li Z., Wang P. et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Br J Haematol. 2020; 190 (2): 179-184. DOI: 10.1111/bjh.16885.
56. Циберкин А. И., Головатюк К. А., Быкова Е. С. и др. Гипокалемия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2021; 27 (4): 457-463.
[Tsiberkin A. I., Golovatyuk K. A., Bykova E. S. et al. Hypokalemia and the renin-angiotensin-aldosterone system activity in COVID-19 patients // Arterial'naya gipertenziya (Arterial hypertension). 2021; 27 (4): 457-463. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-4-457-463>.]
57. Chen D., Li X., Song Q. et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China // JAMA Netw Open. 2020; 3 (6): e2011122. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122.
58. Alnafiey M. O., Alangari A. M., Alarifi A. M., Abushara A. Persistent Hypokalemia post SARS-coV-2 infection, is it a life-long complication? Case report // Ann Med Surg (Lond). 2021; 62: 358-361. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.01.049. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33527042; PMCID: PMC7839393.
59. Noori M., Nejadghaderi S. A., Sullman M. J. M. et al. How SARS-CoV-2 might affect potassium balance via impairing epithelial sodium channels? // Mol Biol Rep. 2021; 48 (9): 6655-6661. DOI: 10.1007/s11033-021-06642-0. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34392451; PMCID: PMC8364628.
60. Noori M., Nejadghaderi S. A., Sullman M. J. M. et al. Epidemiology, prognosis and management of potassium disorders in Covid-19 // Rev Med Virol. 2022; 32 (1): e2262. DOI: 10.1002/rmv.2262. Epub 2021 2 июня. PMID: 34077995; PMCID: PMC8209915.
61. Эбзеева Е. Ю., Остроумова О. Д., Кроткова И. Ф. и др. Дефицит электролитов на фоне новой коронавирусной инфекции и постковидного астенического синдрома // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (5). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-245-251.
[Ebzeeva E. Y., Ostroumova O. D., Krotkova I. F. et al. Electrolyte deficiency after the novel coronavirus infection and post-COVID asthenia // Russian Medical Inquiry. 2021; 5 (5): 245-251. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-245-251.]
62. Büyükcem F., Calık M., Erkuran M. K., Akay H. Hypokalemia and muscle paralysis after low-dose methylprednisolone // Am J Emerg Med. 2011; 29 (5): 573.e1-573.e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2010.05.008.
63. Singh Rehan H., Hotha P. Antimicrobial Agents-induced Hypokalemia: A Possible Causality Association // Indian J Crit Care Med. 2019; 23 (4): 175-177. DOI: 10.5005/jpijournals-10071-23148.
64. Bader F., Manla Y., Atallah B., Starling R. C. Heart failure and COVID-19 // Heart Failure Reviews. 2021; 26: 1-10.
65. Yonas E., Alwi I., Pranata R. et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 - A meta-analysis and systematic review // Am J Emerg Med. 2021; 46: 204-211. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.009.
66. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14, 27.12.2021. 1-232.
[Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 14, 12/27/2021. 1-232.]
67. Evans R. A., McAuley H., Harrison E. M., et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study // Lancet Respiratory Medicine. 2021; 9: 1275-1287. Published Online October 7, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0).
68. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

- [Shlyakho E. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic // Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (3): 3801. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.]
69. Yang C., Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic – COVID-19 and Cardiovascular Diseases // JAMA Cardiology. 2020; 25. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0934.
 70. Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества // Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (9): 469. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694.
[Arutyunov A. G., Seferovich P., Bakulin I. G. et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology // Russian Journal of Cardiology. 2021; 26 (9): 4694. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-469.]
 71. World Health Organization. Global strategy and action plan on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2017.
 72. Ларина В. Н. Современная система взглядов на проблему хронической сердечной недостаточности у лиц старшего возраста // Российский журнал гериатрической медицины. 2021; 1: 65-75. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-65-75.
[Larina V. N. Modern vision on the problem of chronic heart failure in the older persons // Russian Journal of Geriatric Medicine. 2021; 1 (5): 65-75. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-65-75.]
 73. Каменская О. В., Логинова И. Ю., Климова А. С. и др. Клинические наблюдения инфекции COVID-19 у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией // Кардиология. 2020; 61 (6): 28-34. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1564.
[Kamenskaya O. V., Loginova I. Y., Klimova A. S. et al. Clinical observations of COVID-19 infection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Kardiologiya. 2021; 61 (6): 28-34. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1564.]
 74. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 2601. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2601.
[Tkacheva O. N., Kotoskaya Y. V., Aleksanyan L. A. et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (3): 2601. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2601.]
 75. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Старческая астения. 2020. 1-88.
[Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Senile asthenia. 2020. 1-88.]
 76. Клименко В. С., Власова Н. В., Черепенина Н. Л. Оценка отдаленных последствий перенесенного COVID-19 у пожилой пациентки по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (клиническое наблюдение) // Кардиологический вестник. 2021; 16: 5-187. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160225>.
[Klimenko V. S., Vlasova N. V., Cherepenina N. L. Evaluation of long-term consequences of COVID-19 in an elderly patient according to ECG Holter monitoring (clinical observation). 2021; 16: 5-187. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160225>.]

Сведения об авторах:

Старичкова Анастасия Алексеевна, старший лаборант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области Новосибирский областной

госпиталь № 2 ветеранов войн; 630005, Россия, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 95а; nasyua94@mail.ru
Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; oksana_c.nsk@mail.ru
Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; h_ludmila@mail.ru
Старичков Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; a.starichkov@mail.ru
Литвиненко Полина Игоревна, заведующая отделением для взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Новосибирск; 630003, Россия, Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2А; linalit@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya A. Starichkova, Senior Laboratory Assistant, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; doctor, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Novosibirsk Regional Hospital No. 2 for War Veterans; 95 Semii Shamshin str., Novosibirsk, 630005, Russia; nasyua94@mail.ru
Oksana V. Tsygankova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia; oksana_c.nsk@mail.ru
Lyudmila D. Khidirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; h_ludmila@mail.ru
Aleksey A. Starichkov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; a.starichkov@mail.ru
Polina I. Litvinenko, Head of the Department for Adults with Novel Coronavirus Infection COVID-19, Private healthcare institution Clinical Hospital RZD-Medicine Novosibirsk; 2A Vladimirovsky spusk str., Novosibirsk, 630003, Russia; linalit@mail.ru

Поступила/Received 01.02.2022

Принята в печать/Accepted 04.02.2022

Профилактика ожирения и избыточной массы тела у детей раннего возраста

Е. А. Писарева, ORCID: 0000-0002-4284-2605, SPIN: 7463-2105, pisarevaea@rambler.ru

Университетская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19 стр. 1

Резюме. В настоящее время проблема ожирения и избыточного веса охватила все страны мира, в том числе и Россию. Неуклонно растет число детей, в том числе раннего возраста, что вызывает особые опасения, так как в данном возрасте формируются пищевые привычки и вкусовые пристрастия на все последующие периоды жизни. На первый план выходят вопросы профилактики ожирения и избыточного веса с целью предотвращения развития метаболических нарушений (сахарный диабет, дислипидемия, патология желудочно-кишечного тракта и другие). Основными принципами профилактики ожирения и избыточного веса являются диетотерапия, регулярная физическая активность, уменьшение времени, проведенного перед экраном, нормализация режима сна, привитие правил правильного питания в семье. Диетотерапия включает в себя снижение общей калорийности рациона за счет увеличения употребления фруктов и овощей, а также уменьшения жиров и рафинированных углеводов. Акцентируется внимание на необходимости исключения подслащенных напитков, при этом фруктовые соки могут быть использованы в питании, однако должно быть строго ограничено потребляемое количество. По данным международных рекомендаций прием фруктовых соков возможен с годовалого возраста. С года до трех лет максимально допустимое потребление фруктового сока составляет 120 мл, с четырех лет – 120-180 мл. По данным российских рекомендаций введение фруктового сока возможно с возраста 8 месяцев. Физическая активность в раннем возрасте должна составлять не менее 180 минут в день. А время, проведенное перед экраном, не должно превышать 60 минут в день. Родители ребенка должны активно участвовать в процессе профилактики ожирения. Для улучшения психологического взаимодействия желательно, чтобы приемы пищи осуществлялись совместно с родителями. Не следует заставлять ребенка есть через силу. Еда не должна быть средством поощрения или наказания.

Ключевые слова: ожирение, избыток массы тела, дети раннего возраста, профилактика, фруктовый сок, физическая активность.

Для цитирования: Писарева Е. А. Профилактика ожирения и избыточной массы тела у детей раннего возраста // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 59-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.009

Prevention of obesity and overweight in young children

Elena A. Pisareva, ORCID: 0000-0002-4284-2605, SPIN: 7463-2105, pisarevaea@rambler.ru

University Children's Clinical Hospital of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19 b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

Abstract. Currently, the problem of obesity and overweight has covered all countries of the world, including Russia. The number of children, including preschool-aged children, is growing. Which causes particular concern, since at this age food habits and taste preferences are formed, which determine the contribution for all subsequent periods of life. The issues of prevention of obesity and overweight come to the fore, in order to prevent the development of metabolic disorders (diabetes mellitus, dyslipidemia, pathology of the gastrointestinal tract and others). The main principles of prevention of obesity and overweight are dietotherapy, regular physical activity, reduction of time spent in front of the screen, normalization of sleep, instilling the rules of proper nutrition in the family. Dietotherapy includes a reduction in the total caloric of the diet, due to an increase in the use of fruits and vegetables, as well as a reduction in fats and refined carbohydrates. Attention is focused on the need to exclude sweetened beverages, while fruit juices can be used in nutrition, however, the amount consumed should be strictly limited. According to international recommendations, the intake of fruit juices is possible from the age of one year. From one year to three years, the maximum allowable consumption of fruit juice is 120 ml, from four years 120-180 ml. According to Russian recommendations, the introduction of fruit juice is possible from the age of 8 months. Physical activity at an early age should be at least 180 minutes a day. And the time spent in front of the screen should not exceed 60 minutes a day. The child's parents should actively participate in the process of obesity prevention. To improve psychological

interaction, it is desirable that meals are carried out together with parents. You should not force a child to eat by force. Food should not be as a means of encouragement or repression.

Keywords: obesity, overweight, preschool-aged children, prevention, fruit juice, physical activity.

For citation: Pisareva E. A. Prevention of obesity and overweight in young children // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 59-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.009

В настоящее время ожирение стало одной из важнейших проблем здравоохранения как в России, так и во всем мире. По мере увеличения распространенности ожирения отмечается рост сопутствующих с ним заболеваний. В связи с этим важно выявлять детей не только с ожирением, но и с избыточным весом для проведения профилактических мероприятий. Важная группа — дети раннего возраста, так как у них происходит становление пищевых привычек и вкусовых пристрастий, которые закладываются на все последующие периоды жизни. Развитие детей раннего возраста связано с высокими темпами роста, увеличением двигательной активности, развитием многих органов и систем, в связи с чем увеличивается потребность в питательных веществах и микроэлементах, что требует особого внимания в формировании основ правильного питания.

Для оценки наличия ожирения или избыточного веса проводится расчет индекса массы тела (ИМТ) с последующей его оценкой в стандартных отклонениях (или перцентилях) по возрасту и полу. ИМТ представляет собой соотношение массы в килограммах к росту в метрах в квадрате ($\text{ИМТ} = \text{кг}/\text{м}^2$). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточная масса тела находится в диапазоне от +1,0 до +2,0 стандартных отклонений (SDS) ИМТ: все, что составляет более +2 SDS, характеризуется как ожирение. Выделяют 4 степени ожирения. I степень SDS — ИМТ от +2 до +2,5. II степень SDS — ИМТ от +2,6 до +3,0. III степень SDS — ИМТ от +3,1 до +3,9. И крайняя степень ожирения, или морбидное ожирение, определяется при SDS ИМТ +4,0 и более. Для оценки SDS ИМТ используются специальные таблицы или графики, представленные на официальном сайте ВОЗ. Отдельно представлены данные по детям до 5 лет, а также с 5 до 19 лет (<http://who.int/childgrowth/standards/ru> и http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html) [1].

По оценкам ВОЗ, в 2016 г. примерно 41 млн детей в возрасте до 5 лет и 340 млн в возрасте от 5 до 19 лет имели ожирение или избыточный вес. Если ранее ожирение или избыточный вес наблюдались у детского населения в развитых странах, в настоящее время наметилась тенденция к увеличению числа таких детей в странах Африки и Азии (в возрасте до 5 лет примерно на 50%) [2].

Детское ожирение чаще встречается у коренных американцев, чернокожих и мексиканских детей, чем у неиспаноязычных белых детей [3]. Наличие ожирения у одного родителя увеличивает риск ожирения в 2-3 раза и до 15 раз, если оба родителя страдают ожирением [4].

В настоящее время во всем мире отмечается увеличение доли детей и подростков с избыточным весом или ожирением. Распространенность избыточной массы тела и ожи-

рения выше в странах, богатых природными ресурсами [5]. Трудно сравнивать показатели распространенности в разных странах из-за особенностей сбора данных, используемых методов. Однако отмечается, что показатели наиболее высоки в странах Северной и Южной Америки, а также в Великобритании, Греции, Италии, на Мальте, в Португалии и Испании. Несколько ниже показатели в странах Северной Европы, Франции и центральной части Западной Европы. В России и большинстве стран Восточной Европы распространенность избыточной массы тела ниже, но имеет тенденцию к увеличению.

Средний возраст включенных в одно из исследований, проведенных на территории 6 регионов РФ в 2004 г., составил 13 лет. Результаты показали, что избыточная масса тела составляла от 5,5% до 11,8%, а ожирение — 5,5% у детей из сельской местности и 8,5% — у проживающих в городе [6].

Исследование 2017-2018 гг., проведенное в рамках программы Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) в европейских странах, в том числе в РФ на территории Москвы среди детей семилетнего возраста, показало, что среди 2166 детей, включенных в это исследование, 27% мальчиков и 22% девочек имели избыток массы тела, а ожирение в этих группах определялось у 10% и 6% соответственно [7].

Причиной ожирения и избыточного веса в 98-99% случаев является нарушение баланса между поступлением энергетических ресурсов и их расходом. При этом не стоит забывать о наличии генетических форм ожирения. Как правило, они выявляются в возрасте до 5 лет и при этом, помимо избыточного веса, есть ряд факторов, позволяющих заподозрить генетическую форму (наличие стигм дизэмбриогенеза, аномалии роста, задержка психомоторного развития, гиперфагия и другие). К генетическим формам ожирения относятся дети с синдромом Прадера — Вилли, остеодистрофией Олбрайта, синдромами Барде — Бидля и Альстрема, аномалиями, обусловленными мутацией в гене POMC, и др. [8].

Повышение уровня ожирения и избыточного веса среди детского населения связано с развитием ряда метаболических нарушений, таких как нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет (СД) 2 типа и дислипидемии, артериальная гипертензия и как следствие дисфункции со стороны сердечно-сосудистой системы; проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, включающие гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, желчнокаменную болезнь, неалкогольную жировую болезнь печени. Возможны синдром обструктивного апноэ во сне и нарушение менструального цикла у девочек в период пубертата [1].

Основными принципами коррекции ожирения или избыточного веса у детей раннего возраста считаются модификация образа жизни ребенка и членов его семьи, включая изменение качества и количества потребляемой пищи

(диетотерапия), физической активности и образа жизни. По современным рекомендациям с целью нормализации веса показано соблюдение нормокалорийного питания с учетом возрастных особенностей, со сбалансированным количеством углеводов, белков и жиров, а также витаминов и микроэлементов.

В 2017 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества эндокринологов совместно с обществом детских эндокринологов по оценке, лечению и профилактике детского ожирения. Вопросам профилактики было отведено особое место, и подчеркивалась исключительная важность проведения подобных мероприятий [8]. Рекомендации имеют общий характер и актуальны как для детей раннего возраста, так и для ребят более старших возрастных групп.

Согласно рекомендациям, профилактика ожирения и избыточного веса должна включать действия, связанные как с коррекцией питания, так и с модификацией образа жизни. Обязательны обучение родителей и детей основам здорового питания, а также поощрение проведения подобных программ в школах и детских садах [9].

Придается большое значение повышению потребления овощей и фруктов с целью снижения ожирения, в свою очередь калорийные и не содержащие питательных веществ продукты не должны быть использованы в питании детей школьного и дошкольного возраста. Уменьшение калорийности рациона за счет употребления фруктов и овощей, а также доли жиров и рафинированных углеводов снижает риск развития ожирения и СД 2 типа [10]. По данным американских исследователей, дети и подростки получают менее трех порций овощей и фруктов в сутки, хотя по всем рекомендациям фрукты и овощи должны составлять не менее 5-7 порций в день. Уменьшение потребления пищевых волокон способствует чрезмерному увеличению веса, что подчеркивает необходимость обязательного включения овощей и фруктов в рацион питания детей и подростков [11]. По данным исследователей, в американских школах дети и подростки потребляют до 40% суточной калорийности своего рациона, находясь в учебных учреждениях [12]. Вероятнее всего, полученные данные можно экстраполировать и на другие страны, в связи с этим особое внимание должно быть уделено продуктам питания, которые ребенок потребляет в течение дня, находясь в детском садике или школе.

Рекомендуется поддержание здоровых привычек в питании: избегать употребления в пищу высококалорийных продуктов с низким содержанием питательных веществ (подслащенные сахаром, спортивные и фруктовые напитки, фастфуд, калорийные закуски и другое). Употребление сахара и подслащенных сахаром напитков связано с развитием ожирения [13, 14].

Повышенное потребление насыщенных жиров и углеводов, включая чрезмерное потребление высококалорийных продуктов, таких как пицца, газированные и/или сладкие напитки, было связано с ожирением у детей и подростков [15, 16]. Питание с большим количеством газированных напитков и жареной пищи, лапши быстрого приготовления, гамбургеров и пиццы повышало риск ожирения на 30% по сравнению с пищей, богатой цельнозерновыми продук-

тами, бобовыми, картофелем, рыбой, грибами, морскими водорослями, фруктами и овощами [17].

Детям раннего возраста с целью покрытия потребности во фруктах главным образом рекомендуется использование фруктов в свежем, консервированном или замороженном виде. Но некоторые группы экспертов признают, что для некоторых семей использование 100% фруктового сока может быть важным компонентом соблюдения рекомендаций по ежедневному приему фруктов и, как следствие, достижения здорового образа жизни. Рекомендуется введение ребенку фруктового сока с годовалого возраста.

В возрасте от 1 года до 3 лет верхний предел потребления фруктового сока составляет 120 мл, в 4-5 лет — 120-180 мл. Фруктовые напитки с подсластителями не рекомендуются детям до 5 лет [18]. По данным программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ, введение фруктового сока возможно с 8 месяцев жизни в количестве 5-60 мл, в возрасте 9-12 месяцев объем фруктового сока увеличивается до 80-100 мл в день [19]. Примером таких продуктов могут служить детские соки ФрутоНяня. Данные продукты не содержат добавленного сахара и отвечают требованиям, предъявляемым к продуктам питания детей раннего возраста, в том числе по микробиологическим и химическим показателям безопасности.

Таким образом, употребление фруктовых соков может быть частью здорового питания, однако в нем меньше пищевых волокон, чем в цельных фруктах, поэтому должно быть четко ограничено количество для недопущения избыточного потребления и, как следствие, увеличения веса. Кроме того, имеются данные, что потребление фруктовых соков в рекомендуемых количествах не способствует развитию избыточного веса и ожирения у детей раннего возраста [18].

В 2017 г. был опубликован метаанализ данных о влиянии потребления фруктового сока на показатели ИМТ у детей. В метаанализ было включено 4657 статей, 8 проспективных когортных исследований (общее количество детей составило 34 470 человек). При контроле общего количества потребляемых калорий выяснилось, что увеличение объема потребления сока со 180 до 240 мл в день было связано с увеличением на 0,003 SDS ИМТ в течение года у детей всех возрастов. В возрасте от 1 до 6 лет увеличение потребления сока было связано с увеличением на 0,089 SDS ИМТ [20].

Соки из выжатых фруктов содержат все пищевые вещества за исключением пищевых волокон. Фруктовые соки могут рассматриваться как источник витамина С, при их употреблении улучшается биодоступность негемового железа, находящегося в растительной пище [21].

Обогащенные кальцием соки могут рассматриваться как источник кальция и часто витамина D, но в них не хватает других питательных веществ, присутствующих в грудном молоке и детских смесях [22].

Фруктовые соки с мякотью, наряду с другими продуктами, могут быть рекомендованы детям со склонностью к запорам [23].

Одной из важных целей профилактики ожирения являются увеличение физической активности и сокращение времени сидячего образа жизни как дополнение к снижению потребления энергии. Многочисленные исследования

показали прямую взаимосвязь между малоподвижным образом жизни и риском развития ожирения [24].

Согласно рекомендациям ВОЗ, у детей от 1 года до 3 лет на физическую активность разной интенсивности должно приходиться не менее 180 минут в день, от 3 до 5 лет — также не менее 180 минут в день, причем 60 минут или более из них должна составлять физическая нагрузка умеренной или высокой интенсивности [25]. В раннем возрасте не должно быть длительного ограничения (более 1 часа) в движении (сидение в коляске, стульчике для кормления).

Рядом авторов подчеркивается, что физическая активность — меньшая по длительности, но регулярная в течение длительного времени, также может оказывать положительный эффект на профилактику развития ожирения и избыточной массы тела [26].

Отмечается необходимость именно профилактики ожирения с помощью физической активности, так как в свою очередь дети с ожирением вследствие снижения координации и способности к физическим нагрузкам имеют меньшее желание к поддержанию физической активности и участию в командных играх.

Рекомендуется сбалансировать время, проводимое перед экраном (телевизора, компьютера и т. д.).

Детям от 1 года до 2 лет не рекомендуется проводить время перед экраном телевизора или играть в компьютерные игры, в более старшем возрасте оно не должно превышать 60 минут в день. Многие исследования демонстрируют прямую взаимосвязь между снижением времени, проведенным перед экраном, и увеличением физической активности и, как следствие, профилактикой ожирения. По данным других работ, снижение времени у экрана, то есть в сидячем положении, положительно влияет на вес [27, 28]. Исследование, проведенное среди детей от 4 до 6 лет, показало, что повышение потребления калорийных продуктов и сладких напитков связано с увеличением времени, проводимого перед экраном [27]. Несмотря на то, что дистанционные технологии все чаще используются в обучении детей, они все больше проводят времени перед экраном, но рекомендованное возможное время при этом не увеличивается, что подчеркивается многими экспертами.

Одним из факторов, влияющих на профилактику ожирения, является соблюдение режима здорового сна. Считается, что от 1 года до 3 лет на сон (включая дневной) должно приходиться 11–14 часов, от 3 до 5 лет — 10–13 часов [25]. Нарушение продолжительности и качества сна влияет на аппетит и снижает чувствительность к инсулину [29]. По данным некоторых исследователей, продолжительность сна и изменение его качества влияют на изменение рациона питания ребенка и, как следствие, на развитие ожирения. Хотя существуют данные, оспаривающие эти заключения [8].

Для профилактики развития ожирения в процесс должна быть вовлечена вся семья. Особенно это важно для ребенка до 8 лет, так как в этом возрасте питание полностью контролируется и определяется родителями [30]. Подчеркивается важность вовлечения родителей в профилактику развития или лечения ожирения/избыточного веса.

Существуют также психологические аспекты, которые должны быть учтены при формировании правильного питания. Обязательно соблюдение режима питания.

В первой половине дня, как правило, этого без проблем удастся добиться у детей, посещающих образовательные учреждения. Детям, находящимся в домашних условиях, режим питания должен быть установлен родителями. Для улучшения психологического взаимодействия желательно, чтобы прием пищи осуществлялся совместно с родителями. Не следует заставлять ребенка есть через силу. Еда не должна быть как средством поощрения, так и наказания.

Таким образом, процедуры по профилактике ожирения и избыточной массы тела среди детского населения должны обязательно проводиться медицинскими работниками (педиатрами, узкими специалистами, такими как эндокринолог, гастроэнтеролог, диетолог) при каждом посещении ребенка. Должны быть оговорены продукты, допустимые в рационе питания здорового ребенка, также сделан акцент на продуктах, недопустимых или имеющих строгие ограничения по потреблению. Обязательно освещается информация о необходимости физической активности и методе ее увеличения в каждом конкретном случае. Акцентируется внимание на допустимой длительности времени, проведенного перед экраном. Особое внимание должно уделяться детям, уже имеющим избыточную массу тела или ожирение. Только комплексный подход к решению данного вопроса позволит избежать дальнейшего распространения ожирения и избыточного веса и, как следствие, развития метаболических осложнений. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015.
[Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. M.: Praktika, 2015.]
2. Информационный бюллетень ВОЗ от 09.06.2021 (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>).
[WHO Newsletter of 09.06.2021 (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>)]
3. Klish W. J., Skelton J. A. Definition, epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents (https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=history_widget).
4. Whitaker R. C., Wright J. A., Pepe M. S., et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity // *N Engl J Med*. 1997; 337: 869.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults // *Lancet*. 2017; 390: 2627.
6. Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте // *Ожирение и метаболизм*. 2004; 1: 17–23.
[Peterkova V. A., Remizov O. V. Obesity in childhood // *Ozhireniye i metabolism*. 2004; 1: 17–23.]
7. Latest WHO data on child obesity shows that southern European countries have

- the highest rate of childhood obesity/доклад Dr Joao Breda 25 ECO май 2018, Австрия).
8. *Styne D. M., Arslanian S. A., Connor E. L., Farooqi I. S., Murad M. H., Silverstein J. H., Yanovski J. A.* Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (3): 709-757.
 9. *Daniels S. R., Hassink S. G.* Committee on Nutrition. The role of the pediatrician in primary prevention of obesity // *Pediatrics.* 2015; 136: e275-e292.
 10. *James J., Thomas P., Cavan D., Kerr D.* Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial // *BMJ.* 2004; 328: 1237.
 11. *Pereira M. A., Ludwig D. S.* Dietary fiber and body-weight regulation. Observations and mechanisms // *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 969-980.
 12. *Glickman D., Parker L., Sim L., Del Valle Cook H., Miller E. A., eds.* Accelerating Progress in Obesity Prevention: Solving the Weight of the Nation. Washington, DC: National Academies Press; 2012.
 13. *Bray G. A., Popkin B. M.* Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later // *Pediatr Obes.* 2013; 8: 242-248.
 14. *Caprio S.* Calories from soft drinks — do they matter? // *N Engl J Med.* 2012; 367: 1462-1463.
 15. *Shin S. M.* Association of meat intake with overweight and obesity among school-aged children and adolescents // *J Obes Metab Syndr.* 2017; 26: 217-226.
 16. *Crowe T. C., Fontaine H. L., Gibbons C. J., Cameron-Smith D., Swinburn B. A.* Energy density of foods and beverages in the Australian food supply: influence of macronutrients and comparison to dietary intake // *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58.
 17. *Shin H. J., Cho E., Lee H. J., Fung T. T., Rimm E., Rosner B., et al.* Instant noodle intake and dietary patterns are associated with distinct cardiometabolic risk factors in Korea // *J Nutr.* 2014; 144: 1247-1255.
 18. Healthy Beverage Consumption in Early Childhood Recommendations from Key National Health and Nutrition Organizations 2019.
 19. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской П78 Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б. и., 2019. 112 с. [The program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian П78 Federation: guidelines / FGAU «NMITS zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii. М.: б. и., 2019. P. 112.]
 20. *Auerbach B. J., Wolf F. M., Hikida A., Vallila-Buchman P., Littman A., Thompson D., Loudon D., Taber D. R., Krieger J.* Fruit Juice and Change in BMI: A Meta-analysis. Affiliations expand, PMID: 28336576, PMCID: PMC5369671, DOI: 10.1542/peds.2016-2454.
 21. Кормление и питание детей грудного и раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. Региональная публикация ВОЗ. Европейская серия № 87. [Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region with a special focus on the republics of the former Soviet Union. WHO regional publication. Yevropeyskaya seriya № 87.]
 22. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. Melvin B Heyman, Steven A Abrams, SECTION ON GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND NUTRITION; COMMITTEE ON NUTRITION // *Pediatrics.* 2017; 139 (6): e20170967. DOI: 10.1542/peds.2017-0967.
 23. Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации: П78 методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: б. и., 2019. 36 с. [The program for optimizing the nutrition of children aged 1 to 3 years in the Russian Federation: П78 guidelines / FGAU «NMITS zdorov'ya detey» Minzdrava Rossii. М.: б. и., 2019. 36.]
 24. *Tremblay M. S., LeBlanc A. G., Kho M. E., Saunders T. J., Larouche R., Colley R. C., Goldfield G., Connor Gorber S.* Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth // *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011; 8: 98.
 25. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age, World Health Organization 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664>).
 26. *Davis C. L., Tomporowski P. D., McDowell J. E., Austin B. P., Miller P. H., Yanasak N. E., Allison J. D., Naglieri J. A.* Exercise improves executive function and achievement and alters brain activation in overweight children: a randomized, controlled trial // *Health Psychol.* 2011; 30: 91-98.
 27. *Te Velde S. J., van Nassau F., Uijtdewilligen L., van Stralen M. M., Cardon G., De Craemer M., Manios Y., Brug J., Chinapaw M. J.* Energy balance-related behaviours associated with overweight and obesity in preschool children: a systematic review of prospective studies // *Obes Rev.* 2012; 13 (Suppl 1): 56-74.
 28. *Epstein L. H., Roemmich J. N., Robinson J. L., Paluch R. A., Winiewicz D. D., Fuerch J. H., Robinson T. N.* A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children // *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 239-245.
 29. *Weng S. F., Redsell S. A., Swift J. A., Yang M., Glazebrook C. P.* Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy // *Arch Dis Child.* 2012; 97: 1019-1026.
 30. *Small L., Lane H., Vaughan L., Melnyk B., McBurnett D.* A systematic review of the evidence: the effects of portion size manipulation with children and portion education/training interventions on dietary intake with adults // *Worldviews Evid Based Nurs.* 2013; 10: 69-81.

Сведения об авторе:

Писарева Елена Александровна, к.м.н., детский эндокринолог, Университетская детская клиническая больница Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19 стр. 1; pisarevaea@rambler.ru

Information about the author:

Elena A. Pisareva, MD, pediatric endocrinologist of the University Children's Clinical Hospital of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19 b. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia; pisarevaea@rambler.ru

Поступила/Received 28.02.2022

Принята в печать/Accepted 02.03.2022

Особенности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19

Е. Г. Демьяновская^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-2604-3485, gamovaeg@mail.ru

А. С. Васильев², ORCID: 0000-0001-9831-9922, alexvasiliev@mail.ru

В. И. Шмырев², ORCID: 0000-0002-6802-2789, alexvasiliev@mail.ru

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы; 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 63

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А

Резюме. С момента выявления первых случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также объявления Всемирной организацией здравоохранения вспышки COVID-19 пандемией продолжается накопление данных о патогенном потенциале возбудителя инфекции SARS-CoV-2. В частности, был выявлен нейротропный потенциал возбудителя, уточнены механизмы микрососудистых осложнений, обнаружена персистенция некоторых симптомов в виде постковидного синдрома. В условиях активной циркуляции и быстрого распространения нового коронавируса среди населения земного шара, высокой заболеваемости, появления новых штаммов особого внимания требуют уязвимые контингенты пациентов, к которым относятся люди с хроническими заболеваниями. В статье обобщены современные данные об особенностях патогенеза и клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями, проведены исторические параллели с неврологическими феноменами, имевшими место после известных пандемий респираторных инфекций, в частности гриппа, а также проанализировано влияние современной эпидемиологической ситуации, модификации системы оказания медицинской помощи с перепрофилированием на работу с COVID-19 и социальных мер ограничения на пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями. Приведены современные обновления рекомендаций Американской академии неврологии (American Academy of Neurology), важные для практикующих врачей: новое руководство по инициальной дофаминергической терапии двигательных симптомов при болезни Паркинсона. Предложен вариант тактики работы с пациентами в период пандемии в аспекте организации взаимодействия «врач – пациент» и назначения фармакотерапии с патогенетически обоснованным механизмом действия. Сделан акцент на коррекции ГАМКергической передачи, отвечающей за целый ряд функций центральной нервной системы (когнициия, исполнительные функции, модуляция двигательной активности), нарушение которой обнаружено как в остром периоде COVID-19, так и после его окончания в рамках постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, хроническая ишемия головного мозга, нейродегенеративные заболевания.

Для цитирования: Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Особенности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 64-69.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.010

Features of therapy of patients with chronic cerebral ischemia and neurodegenerative diseases during the COVID-19 pandemic

Ekaterina G. Demyanovskaya^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-2604-3485, gamovaeg@mail.ru

Aleksey S. Vasiliev², ORCID: 0000-0001-9831-9922, alexvasiliev@mail.ru

Vladimir I. Shmyrev², ORCID: 0000-0002-6802-2789, alexvasiliev@mail.ru

¹ State Budgetary Health Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department; 63 Volokolamsk sh., Moscow, 125367, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

Abstract. Since first cases of a new coronavirus infection (COVID-19) were detected, as well as World Health Organization named the COVID-19 outbreak as a pandemic, data on the pathogenic potential of the causative agent of SARS-CoV-2 infection has continued to accumulate. In particular, the neurotropic potential of the pathogen was revealed, the mechanisms of microvascular complications were clarified, the persistence of some symptoms within postcovid syndrome was detected. Considering extremely active agent circulation and rapid spread of the new coronavirus among the world's population, high morbidity, the emergence of new strains, vulnerable patient populations, which include people with chronic diseases, require special attention. This article summarizes current data on the pathogenesis and clinical course of the new coronavirus infection in patients with chronic cerebral ischemia and neurodegenerative diseases, draws historical parallels with neurological phenomena that occurred after the well-known pandemics of respiratory infections, in particular, influenza, as well as the impact of the current epidemiological situation, modification of the medical care system with conversion to work with COVID-19, and social restrictions on patients with chronic neurological diseases. The modern updates of the recommendations of the American Academy of Neurology, important for practicing physicians, are given: a new guide to the initial dopaminergic therapy of motor symptoms in Parkinson's disease. A variant of patients managing during a pandemic is proposed in the aspect of organizing doctor – patient interaction and prescribing pharmacotherapy with a pathogenetically justified mechanism of action. Emphasis is placed on the correction of GABA-ergic transmission, which is responsible for a number of functions of the central nervous system (cognition, executive functions, modulation of motor activity), the violation of which is shown both in the acute period of COVID-19 and after its termination in the framework of the postcovid syndrome.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, chronic cerebral ischemia, neurodegenerative diseases.

For citation: Demyanovskaya E. G., Vasiliev A. S., Shmyrev V. I. Features of therapy of patients with chronic cerebral ischemia and neurodegenerative diseases during the COVID-19 pandemic // *Lechaschi Vrach.* 2022; 3 (25): 64-69. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.010

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 пандемией [1]. В связи с тем что SARS-CoV-2 является относительно новым вирусом, данные о его патогенном потенциале до сих пор нельзя считать полными, однако уже установлено, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями наблюдаются более тяжелые исходы COVID-19 по сравнению с больными без коморбидности [2]. Цереброваскулярная патология является одной из самых частых коморбидных состояний у пациентов с COVID-19, обнаруживаясь приблизительно у 12% инфицированных [3]. Изучение коморбидных заболеваний среди летальных исходов COVID-19 показало, что из 2000 случаев у 228 пациентов имела хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) [4].

Под ХИГМ в отечественной медицинской литературе и практике подразумевается постепенно прогрессирующая дисфункция головного мозга, развивающаяся вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения. К основным клиническим признакам прогрессирования ХИГМ относятся полиморфные проявления неврологического дефицита, астенизация, снижение мнестических, психоэмоциональных и когнитивных функций, чаще до уровня умеренных когнитивных расстройств, но иногда и до развития деменции. По мере нарастания тяжести сосудистого поражения компенсаторные механизмы истощаются, пациенты постепенно дезадаптируются, что проявляется в профессиональной, социальной и даже повседневной деятельности. Диагностика ХИГМ базируется на сочетанной оценке данных клинического статуса и нейровизуализации.

Нейродегенеративные заболевания сопровождаются утратой нейронов центральной нервной системы (ЦНС) и могут проявляться схожим неврологическим дефектом, однако

ключевым отличием от ХИГМ в данном случае является так называемая первичная нейродегенерация, т. е. развитие соответствующих нарушений без основополагающего заболевания. Ряд нейродегенераций является генетически обусловленным и манифестирует в молодом или среднем возрасте. Однако у пациентов старших возрастных групп зачастую клиницисты сталкиваются с трудностями дифференциальной диагностики ХИГМ и нейродегенеративных процессов из-за наличия ряда коморбидных заболеваний, затрудняющих постановку точного диагноза.

Пациенты с нейродегенеративными заболеваниями относятся к группе высокого риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции (НКИ) во время пандемии COVID-19 по причине принадлежности к старшим возрастным группам и наличия сопутствующих заболеваний [5]. Кроме того, на пациентов, живущих с нейродегенеративными заболеваниями, могут оказывать влияние ограничительные меры и социальное дистанцирование из-за COVID-19. Приблизительно каждый десятый пациент с болезнью Паркинсона обеспокоен повышенным риском инфицирования COVID-19 в связи с наличием нейродегенеративного заболевания [6].

Патогенез цереброваскулярных и нейродегенеративных нарушений на фоне COVID-19

Нейроваскулярные феномены при COVID-19 обусловлены особенностями патофизиологического процесса, вызываемого вирусом. SARS-CoV-2 связывается с клеткой посредством рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), который присутствует в клетках бронхолегочной системы, а также кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках сосудов [7]. Дисфункция эндотелия сопровождается повышением уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа), хемокинов (моноцитарного хемоаттрактантного

белка-1), фактора Виллебранда и др. [8]. Эндотелиальная дисфункция нарушает работу нейроваскулярных единиц, приводя к разобщению их элементов. Было показано негативное влияние коронавирусного спайк-белка S на перциты — клетки нейроваскулярных единиц, обеспечивающих нейроваскулярную интеграцию, регуляцию микроциркуляции ЦНС и целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [9].

Также следует учесть, что цитокиновая атака вследствие проникновения провоспалительных цитокинов с периферии в ЦНС или избыточной локальной продукции цитокинов активированной микроглией снижает уровень γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного нейротрансмиттера в нервной системе человека, который играет ключевую роль в механизмах когнитивности. Различные когнитивные способности, в основном исполнительные функции, чувствительны к концентрациям церебральной ГАМК в лобной коре. Предполагается, что именно нарушение ГАМКергической корковой активности может лежать в основе когнитивных нарушений [10] и дизэксективного синдрома в остром периоде COVID-19 и по его завершении [11]. Таким образом, манифестацию или декомпенсацию проявлений ХИГМ на фоне COVID-19 можно считать вполне закономерной и ожидаемой.

В настоящее время в иностранной литературе нет четких доказательств того, что развитие экстрапирамидных нарушений четко связано с предшествующей острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). В ряде публикаций сообщается о развитии неврологических симптомов, соответствующих болезни Паркинсона (тремор, нарушения походки) в течение месяца после гриппа [12]. Авторы проводят историческую параллель с постэнцефалитическим летаргическим паркинсонизмом, имевшим место в 1920-х годах после пандемии гриппа [13]. Аносмия и агевзия, отмечаемые при COVID-19, входят в перечень симптомов болезни Паркинсона. Коронавирус у мышей обладает нейротропным потенциалом и особой склонностью к вовлечению базальных ганглиев, что приводит к внеклеточной и внутриклеточной вакуолизации, потере нейронов, хронической демиелинизации и глиозу. Снижение регуляции рецепторов АПФ-2 может привести к дисбалансу уровней нейромедиаторов, в первую очередь дофамина и норадреналина, приводящему к дефициту дофамина. SARS-CoV-2 способен проникать в ЦНС посредством гематогенной диссеминации или через ретроградные аксональные пути и инфицировать стриарные нейроны во время ранней или более поздней фазы инфекции. Для многих вирусов подтверждено проникновение в ЦНС посредством ретроградного аксонального транспорта по обонятельным путям. Измененное обоняние или гипосмия у пациентов с COVID-19 следует изучить на предмет сигнала вовлечения ЦНС. Таким образом, нельзя исключить, что эпизод а/гипосмии и а/гипогевзии при COVID-19 является предвестником развития симптомов болезни Паркинсона в будущем. Ряд экспертов считают, что практикующим врачам при сборе анамнеза у пациентов с подозрением на болезнь Паркинсона следует уточнять наличие в анамнезе перенесенного COVID-19 и эпизодов гипосмии и/или гипогевзии, которые могли быть единственными проявлениями при субклиническом течении инфекции [14].

Постковидный синдром

В процессе работы с пациентами, перенесшими COVID-19, выяснилось, что морбидный потенциал НКИ выходит за пределы острого периода заболевания. В частности, не только в России, но и за рубежом специалисты стали наблюдать развитие после перенесенной НКИ особого состояния, которое назвали постковидным синдромом. Частота его развития не связана с тяжестью состояния в остром периоде. Интересно, что после перенесенного COVID-19 картина может отличаться от классического поствирусного синдрома. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что 10% пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 не чувствовали себя здоровыми более чем через 3 недели, а некоторые — через несколько месяцев [15]. Клиницисты, работающие в районе Парижа Иль-де-Франс, отмечают, что к ним ежедневно обращаются в среднем 30 пациентов, в основном среднего возраста (около 40 лет), преимущественно женского пола, с персистирующими после перенесенного COVID-19 жалобами на миалгию, повышенную утомляемость, озноб, одышку, чувство стесненности в грудной клетке, тахикардию, головные боли и тревогу [16]. Лишь у небольшой части из них наблюдались отклонения лабораторных показателей (лимфоцитопения, повышение уровня С-реактивного белка), в редких случаях — остаточные явления на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Поствирусные синдромы хорошо описаны при вирусных инфекциях, таких как Эпштейна — Барр или грипп, но специалисты отмечают, что после COVID-19 картина может отличаться от классического поствирусного синдрома. Ряд авторов демонстрируют разногласия по поводу того, связана ли тяжесть заболевания и вероятность развития постковидного синдрома с выраженностью цитокинового шторма или нарушениями функции иммунитета хозяина. По их мнению, в настоящее время отсутствуют адекватные диагностические методики и инструменты для оценки выраженности системного воспаления при COVID-19. Действительно, в рамках экспериментальных исследований с помощью протеомных технологий было показано, что у пациентов, которые перенесли бессимптомную или легкую инфекцию SARS-CoV-2, через 40 дней после заражения были значительно повышены лабораторные показатели, отражающие наличие воспалительной реакции (програнулин, цистатин С) [17]. Однако эти маркеры не определяют в рутинной клинической практике в нашей стране и за рубежом. Поэтому в настоящее время коррекция постковидного синдрома проводится исходя из клинической картины с учетом современных представлений о патогенезе ковид-ассоциированных поражений нейроваскулярной единицы.

Особенности тактики ведения профильных пациентов

В период пандемии ресурсы оказания медицинской помощи больным с цереброваскулярными заболеваниями были перераспределены в пользу работы с пациентами с COVID-19. Многие авторы отмечают, что число пациентов с цереброваскулярными нарушениями, проходящих лечение в больницах, во многих местах значительно сократилось во время пандемии НКИ. Основными причинами этого, как полагают, являются неуверенность пациентов и боязнь инфицирования во время стационарного лечения [18]. Больным хронической

цереброваскулярной патологией целесообразно рекомендовать по возможности воздержаться от посещения медицинских учреждений на весь период пандемии, тщательно оценивая оправданность риска и возможную пользу визита. Начатое ранее обследование целесообразно продолжить лишь в случаях критической необходимости. Врачебные консультации необходимо перевести в телемедицинский формат, а при полном отсутствии такой возможности — сократить объем очных визитов до минимума. Назначенную ранее гипотензивную терапию, в том числе ингибиторами АПФ, следует продолжить в прежнем объеме, без прекращения и лекарственных каникул.

При выборе патогенетической терапии пациентов с ХИГМ нельзя не учитывать риск инфицирования и особенно перенесенное заболевание COVID-19. Необходимо делать выбор в пользу препаратов, которые воздействуют на основные патофизиологические механизмы развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний, протекающих на фоне COVID-19. Пациенты нуждаются в средствах разнопланового действия, влияющих на патогенетические моменты ХИГМ и последствия перенесенной НКИ. Доказанное снижение экспрессии ГАМК при заболевании, вызванном *SARS-CoV-2*, с учетом обширного положительного допандемического опыта применения препаратов ГАМК при ХИГМ [19] указывает на необходимость обратить дополнительное внимание на эту группу препаратов.

В одном из экспериментов было показано, что применение ГАМК предотвращает тяжелые исходы COVID-19 [20]. ГАМК хорошо известна как нейромедиатор, но становится все более очевидным, что многие иммунные клетки экспрессируют рецепторы ГАМК. Появляется все больше доказательств иммунорегуляторного действия активации этих рецепторов. Нейтрофилы экспрессируют рецепторы ГАМК. В экспериментах показано, что ГАМК способствует остановке цикла эффекторных Т-клеток, не вызывая апоптоза, а также что введение ГАМК подавляет прогрессирование сахарного диабета 1 типа, рассеянного склероза и ревматоидного артрита и ограничивает воспаление. Таким образом, есть все основания полагать, что препараты, модулирующие активность ГАМК, имеют большой потенциал при нарушениях когнитивных и моторных проявлениях в период пандемии COVID-19. Лекарственные средства — производные ГАМК непосредственно воздействуют на ГАМКергические рецепторы, облегчая передачу нервных импульсов в ЦНС и тем самым улучшая функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и оптимизации мозгового кровообращения.

В качестве примера можно привести часто назначаемый в отечественной практике препарат Пикамилон (никотиноил гамма-аминомасляная кислота), способный улучшать мозговой кровоток, уменьшая сосудистое сопротивление. Биодоступность Пикамила составляет от 50% до 88%, активное вещество (никотиноил-ГАМК) легко проникает через ГЭБ. По мнению экспертов, сосудистые и психотропные эффекты Пикамила усилены за счет включения в структуру молекулы ГАМК никотиновой кислоты, оказывающей прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов и улучшающей фармакокинетические свойства ГАМК,

и именно положительный опыт применения Пикамила послужил основанием для дальнейшей разработки группы препаратов — модуляторов ГАМК [21]. По сравнению с другими производными ГАМК и никотиновой кислотой пикамилон оказывает более сильное и длительное влияние на мозговой кровоток [22]. Среди фармакологических эффектов Пикамила выделяют антигипоксическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие. Препарат восстанавливает физическую и умственную трудоспособность при переутомлении, уменьшает подавляющее влияние этанола на центральную нервную систему, оказывает умеренное психостимулирующее действие [23]. В эксперименте была показана способность Пикамила увеличивать мозговой кровоток на 25-30% за счет снижения тонуса артерий каротидного и вертебробазиллярного бассейна, угнетения нейроваскулярных спазмов за счет ослабления тонических влияний и рефлекторных импульсов симпатических нервов; кроме того, в этом же эксперименте при моделировании серотонин-индуцированных нарушений церебральной гемодинамики Пикамилон с успехом восстанавливал исходное состояние мозгового кровотока [24]. В другом эксперименте было показано расширение под действием Пикамила пиллярных артериол при периферическом введении, что с одной стороны подтверждает хорошую биодоступность препарата, и с другой — показывает его положительное влияние на микроциркуляцию в мозговой ткани [25]. Недавно опубликованное исследование также подтвердило наличие механизма ГАМКергической регуляции аксонального высвобождения дофамина в стриатуме. Авторы предполагают, что ГАМКергическая модуляция имеет большой терапевтический потенциал при нейродегенеративных заболеваниях, связанных с нарушением дофаминергической синаптической передачи [26].

В описаниях клинических случаев в доступной литературе приводятся примеры, подтверждающие, что курсовое назначение Пикамила обеспечивает повышение физической и умственной работоспособности, способствует улучшению памяти. Пикамилон назначается по 200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней внутривенно на 200 мл физиологического раствора, затем по 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес. После курса лечения наблюдается снижение или полное купирование чувства напряжения, тревоги, страха [27]. Кроме того, применение Пикамила оправдано при развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения, особенно при полушарной локализации ишемии и средней тяжести состояния больных, в случаях преобладания в клинической картине очаговых симптомов. В частности, Пикамилон оказывает особенно благоприятное действие на течение ишемического инсульта и его исход при ограниченных корковых очагах ишемии [22].

Тематические гайдлайны периода пандемии

В период пандемии были обновлены некоторые рекомендательные документы, касающиеся нейродегенеративных заболеваний. Так, инициальная терапия болезни Паркинсона до недавнего времени оставалась предметом дискуссии. Золотым стандартом лечения данного заболевания являются препараты леводопы, однако в нашей стране принята тактика отсроченного их назначения. На начальных этапах болезни Паркинсона (1-2 стадии по Хен-Яру) назначаются

препараты других групп: агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В) и др. Однако эксперты Американской академии неврологии (ААН), обобщив существующие доказательства, пришли к выводу, что в большинстве случаев оптимальным вариантом для начала терапии болезни Паркинсона все же являются препараты леводопы.

Дебют болезни Паркинсона происходит как в старших возрастных группах, так и в относительно молодом возрасте, нередко в 45–55 лет. На сегодняшний день ни один из препаратов не показал способности модифицировать течение заболевания — таким образом, можно считать, что терапия носит симптоматический характер. Основой терапии являются препараты леводопы, однако они обладают известными ограничениями, перечень которых увеличивается по мере увеличения длительности приема. Это заставляет клиницистов на начальных этапах терапии, особенно у более молодых пациентов, отдавать предпочтение препаратам иных групп. Но насколько такая тактика действительно оправдана?

В ноябре 2021 г. ААН выпустила новое руководство по дофаминергической терапии двигательных симптомов болезни Паркинсона [28]. Проанализировав имеющиеся данные по эффективности и безопасности, эксперты пришли к выводу, что для купирования моторных проявлений болезни Паркинсона в большинстве случаев целесообразно сразу назначать препараты леводопы. Это способствует более эффективному купированию двигательных расстройств у пациентов в течение последующих 5 лет по сравнению с назначением агонистов дофаминовых рецепторов, уменьшению потребности в дуотерапии на протяжении ближайших 2–3 лет (по сравнению с ингибиторами МАО-В). Начинать лечение болезни Паркинсона с агонистов дофамина целесообразно только отдельным пациентам. В частности, это люди младше 60 лет с факторами риска развития дискинезий (низкая масса тела, женский пол, тяжесть болезни Паркинсона в дебюте).

В плане влияния на моторные проявления, риска развития галлюцинаций, дискинезий различий между формами препаратов леводопы выявлено не было. Однако, по мнению экспертов ААН, леводопа немедленного высвобождения все же лучше подходит для инициальной терапии болезни Паркинсона из-за более высокой биодоступности, предсказуемого действия на двигательную сферу и низкой стоимости по сравнению с препаратами леводопы замедленного высвобождения.

Заключение

На текущий момент пандемии COVID-19 пациентов с ХИГМ и нейродегенеративными заболеваниями следует рассматривать как группы высокого риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода НКИ. Декомпенсация или манифестация неврологических нарушений обусловлены особенностями патогенеза COVID-19 с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением ГАМК-модулированных процессов. Патологический процесс не ограничивается острым периодом и продолжается в рамках постковидного синдрома.

Новые реалии требуют от клиницистов повышенного внимания к пациентам с уже имеющейся коморбидной патологией, среди которых значимую часть составляют больные

ХИГМ и нейродегенеративными заболеваниями. При выборе терапии целесообразно ориентироваться на препараты, направленные на основные механизмы развития и прогрессирования соответствующих заболеваний с учетом риска инфицирования SARS-CoV-2 и/или уже перенесенной НКИ. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. WHO. Coronavirus Disease 2019 Situation Report 51–11th March 2020 // WHO Bull. 2020; 2019: 2633.
2. Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19 // SN Compr Clin Med. 2020; 2: 1069–1076.
3. Paudel S. S. A meta-analysis of 2019 novel coronavirus patient clinical characteristics and comorbidities // Research Square. 2020. 10.21203/rs.3.rs-21831/v1.
4. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Под общей ред. О. В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с., ил.
[Zayrat'yants O. V., Camsonova M. V., Mikhaleva L. M., Chernyayev A. L., Mishnev O. D., Krupnov N. M., Kalinin D. V. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas / Pod obshchey red. O. V. Zayrat'yantsa. M.: GBU «NIIOZMM DZM», 2020. 140 s., il.]
5. Hu Y., Yang H., Hou C., et al. COVID-19 related outcomes among individuals with neurodegenerative diseases: a cohort analysis in the UK biobank // BMC Neurol. 2022; 22 (1): 15. Published 2022 Jan 7.
6. Prasad S., Holla V. V., Neeraja K., et al. Parkinson's Disease and COVID-19: Perceptions and Implications in Patients and Caregivers // Mov Disord. 2020; 35 (6): 912–914.
7. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review // Clin Immunol. 2020; 215: 108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.
8. Zhang J., Tecson K. M., McCullough P. A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy // Reviews in Cardiovascular Medicine. 2020; 21 (3): 315–319.
9. Khaddaj-Mallat R., Aldib N., Bernard M., et al. SARS-CoV-2 deregulates the vascular and immune functions of brain pericytes via Spike protein // Neurobiol Dis. 2021; 161: 105561.
10. Porges E. C., Woods A. J., Edden R. A., Puts N. A., Harris A. D., Chen H. et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults // Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2017; 2 (1): 38–44.
11. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19 // Clin Neurophysiol. 2021; 132 (5): 1138–1143.
12. Toovey S., Jick S., Meier C. Parkinson's disease or Parkinson symptoms following seasonal influenza // Influenza Other Respir Viruses. 2011; 5: 328–333.
13. Stryker B. Encephalitis lethargica: the behavior residuals // Training School Bulletin, 1925; 22: 152–157.
14. Boika A. V. A Post-COVID-19 Parkinsonism in the Future? // Mov Disord. 2020; 35 (7): 1094. DOI: 10.1002/mds.28117.

15. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care // *BMJ*. 2020; 370: m3026.
16. Davido B., Seang S., Tubiana R., de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? // *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (11): 1448-1449. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.028.
17. Doykov I., Hällqvist J., Gilmour K. C., Grandjean L., Mills K., Heywood W. E. 'The long tail of Covid-19' – The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients // *F1000Res*. 2020; 9: 1349. DOI: 10.12688/f1000research.27287.2. PMID: 33391730; PMCID: PMC7745182.
18. Berlitz P., Bösel J., Gahn G. et al. «Neurological manifestations of COVID-19» – guideline of the German society of neurology // *Neurol. Res. Pract.* 2020; 2: 51.
19. Ковалев Г. В., Лебедева Н. В. Применение ноотропов в невропатологии. Волгоград, 1990.
[Kovalev G. V., Lebedeva N. V. The use of nootropics in neuropathology. Volgograd, 1990.]
20. Tian J., Milddleton B., Kaufman D. L. GABA administration prevents severe illness and death following coronavirus infection in mice // *bioRxiv*. 2020:2020.10.04.325423.
21. Перфилова В. Н., Бородкина Л. Е. Участие гамма-аминомаслянокислотноергической системы в регуляции мозгового кровообращения. Российский вестник Военно-медицинской академии. 2014; 1 (45): 203-211.
[Perfilova V. N., Borodkina L. Ye. Participation of the gamma-aminobutyric acid system in the regulation of cerebral circulation. Rossiyskiy vestnik Voenno-meditsinskoy akademii. 2014; 1 (45): 203-211.]
22. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // *Нервные болезни*. 2002. № 1. С. 3-7.
[Gusev Ye. I., Skvortsova V. I. Neuroprotective therapy of ischemic stroke // *Nervnyye bolezni*. 2002. № 1. p. 3-7.]
23. Великопольская М. В., Никитина А. М., Сучков Е. А., Смирнова Л. А. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства лекарственных средств, производных ГАМК, разработанных в ВолгГМУ // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016; 2: 22-25.
[Velikopol'skaya M. V., Nikitina A. M., Suchkov Ye. A., Smirnova L. A. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of drugs, GABA derivatives, developed in Volgograd State Medical University // *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2: 22-25.]
24. Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С. Новый цереброваскулярный препарат пикамилон. Фармакология и токсикология 1989; 52 (1): 23-26.
[Mirzoyan P. C., Gan'shina T. S. New cerebrovascular drug picamilon. *Farmakologiya i toksikologiya* 1989; 52 (1): 23-26.]
25. Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Косой М. Ю. и др. Влияние пикамилон на кровоснабжение коры и микроциркуляцию в системе пияльных артериол. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1989; 107 (5): 581-582.
[Mirzoyan R. S., Gan'shina T. S., Kosoy M. Yu. i dr. Influence of picamilon on cortical blood supply and microcirculation in the system of pial arterioles. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 1989; 107 (5): 581-582.]
26. Roberts B. M., Lopes E. F., Cragg S. J. Axonal Modulation of Striatal Dopamine Release by Local γ -Aminobutyric Acid (GABA) Signalling // *Cells*. 2021; 10 (3): 709. Published 2021 Mar 23.
27. Чугунов А. В., Кабанов А. А., Казаков А. Ю. Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга // *Нервные болезни*. 2021. № 3. С. 25-30.
[Chugunov A. V., Kabanov A. A., Kazakov A. Yu. Complex therapy of a patient with chronic cerebral ischemia. // *Nervnyye bolezni*. 2021. № 3. p. 25-30.]
28. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline. A Report of the AAN Guideline Subcommittee. Approved by the Guideline Subcommittee on January 30, 2021; by the AAN Quality Committee on June 21, 2021; and by the AAN Institute Board of Directors on October 7, 2021.

Сведения об авторах:

Демьяновская Екатерина Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; врач-невролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы; 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 63; gamovaeg@mail.ru

Васильев Алексей Сергеевич, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; alexvasiliev@mail.ru

Шмырев Владимир Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; alexvasiliev@mail.ru

Information about the authors:

Ekatereina G. Demyanovskaya, MD, Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; Neurologist at the State Budgetary Health Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department; 63 Volokolamsk sh., Moscow, 125367, Russia; gamovaeg@mail.ru

Aleksey S. Vasiliev, MD, Head of Education, Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Vladimir I. Shmyrev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Поступила/Received 31.01.2022

Принята в печать/Accepted 10.02.2022

Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов

Д. С. Суханов¹, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanovl@mail.ru

В. С. Марьюшкина², ORCID: 0000-0002-2792-8763X, osnd1528@mail.ru

Д. Ю. Азовцев¹, ORCID: 0000-0002-0729-0966, assaden2007@rambler.ru

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Противотуберкулезный диспансер № 12; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 152а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Резюме. Острый бронхит является одной из наиболее частых причин обращений пациентов за медицинской помощью в амбулаторных условиях, заболеваемость им достигает 30-40% и зависит как от сезонности (с конца декабря до начала марта), так и от эпидемиологической характеристики обследуемой популяции (детские организованные коллективы, военнослужащие, пребывающие в учреждениях длительного ухода) и эпидемического подъема заболеваемости гриппом. Реальные цифры заболеваемости острым бронхитом могут быть и выше, что связано с самолечением и отсутствием обращения за медицинской помощью при легких формах заболевания. В статье рассматриваются современные подходы к пониманию проблемы острого бронхита. Подчеркнута решающая роль респираторных вирусов в этиологии данного заболевания, предрасполагающие факторы к его развитию и основные патогенетические звенья и механизмы. Вместе с тем показано решающее значение *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, а также *Bordetella pertussis* в формировании затяжных форм острого бронхита ввиду длительной персистенции указанных микроорганизмов. Сделан акцент на патогенетической и симптоматической терапии, которая является достаточной в лечении 90% случаев данного заболевания. Рассмотрены ошибки и необоснованные назначения антибактериальных препаратов при остром бронхите. В то же время подчеркнута необходимость этиотропной (антибактериальной) терапии в случае заболевания, вызванного внутриклеточными возбудителями, с учетом современных клинических рекомендаций. Рассмотрены показания к назначению макролидов, особенности и преимущества клинического применения азитромицина, а также его неантибактериальные свойства. Оценены преимущества лекарственной формы «таблетки диспергируемые» в сравнении с традиционными лекарственными формами для приема внутрь. Проанализированы фармакокинетические преимущества диспергируемых таблеток, а именно их улучшенная биодоступность, благоприятный профиль безопасности и удобство применения у различных категорий пациентов, а также потенциально более высокая клиническая эффективность. **Ключевые слова:** острый бронхит, внутриклеточные возбудители, антибактериальная терапия, азитромицин, диспергируемые таблетки.

Для цитирования: Суханов Д. С., Марьюшкина В. С., Азовцев Д. Ю. Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 70-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.011

Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs

Dmitry S. Sukhanov¹, ORCID: 0000-0003-3681-0067, dmitriysukhanovl@mail.ru

Valeriya S. Maryushkina², ORCID: 0000-0002-2792-8763X, osnd1528@mail.ru

Denis Y. Azovtsev¹, ORCID: 0000-0002-0729-0966, assaden2007@rambler.ru

¹ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Tuberculosis Dispensary No. 12; 152a Naberezhnaya reki Fontanki, Saint Petersburg, 190103, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract. Acute bronchitis is one of the most common reasons for patients seeking medical care on an outpatient basis, the incidence of it reaches 30–40% and depends both on seasonality (from late December to early March) and on the epidemiological characteristics of the population under study (children's organized groups, military personnel in long-term care facilities) and on the epidemic rise in the incidence of influenza. The actual incidence of acute bronchitis may be higher, which is associated with self-medication and the lack of seeking medical help for mild forms of the disease. This article discusses modern approaches to understanding the problem of acute bronchitis. The decisive role of respiratory viruses in the etiology of this disease, predisposing factors to its development and the main pathogenetic links and mechanisms are emphasized. At the same time, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydomphila pneumoniae*, as well as *Bordetella pertussis*, are shown to be crucial in the formation of prolonged forms of acute bronchitis due to the long persistence of these microorganisms. Emphasis is placed on pathogenetic and symptomatic therapy, which is sufficient in the treatment of 90% of cases of this disease. Errors and unreasonable prescriptions of antibacterial drugs for acute bronchitis are considered. At the same time, the necessity of etiotropic (antibacterial) therapy in the case of a disease caused by intracellular pathogens, taking into account modern clinical recommendations, is emphasized. Indications for the appointment of macrolides, features and advantages of the clinical use of azithromycin, as well as its non-antibacterial properties are considered. The advantages of the dosage form of the dispersed tablets in comparison with traditional dosage forms for oral administration are evaluated. The pharmacokinetic advantages of dispersible tablets in the form of their improved bioavailability, their favorable safety profile and ease of use in various categories of patients, as well as potentially higher clinical efficacy are analyzed.

Keywords: acute bronchitis, intracellular pathogens, antibacterial therapy, azithromycin, dispersible tablets.

For citation: Sukhanov D. S., Maryushkina V. S., Azotsev D. Yu. Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 70–75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.011

Среди всего многообразия острых заболеваний респираторного тракта лидирующие позиции занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и острый бронхит (ОБ), который часто рассматривается как их осложнение и объявляется одной из наиболее частых причин обращений пациентов за медицинской помощью в амбулаторных условиях, заболеваемость им достигает 30–40% и зависит как от сезонности (с конца декабря до начала марта), так и от эпидемиологической характеристики обследуемой популяции (детские организованные коллективы, военнослужащие, пребывающие в учреждениях длительного ухода) и эпидемического подъема заболеваемости гриппом [1, 2]. Однако следует учитывать более высокие реальные цифры заболеваемости ОБ, что связано с самолечением и отсутствием обращения за медицинской помощью при легких формах заболевания, протекающих с клинической симптоматикой ОРВИ [1, 3, 4].

Диагностика ОБ основана на клинических проявлениях: остро возникшем кашле длительностью не более трех недель (с мокротой или без нее) с минимально/умеренно выраженным интоксикационным синдромом при частом сопутствующем вовлечении в патологический процесс верхних дыхательных путей (ВДП) и исключении хронических заболеваний бронхолегочного аппарата, а также пневмонии. Определенное значение имеет и аускультативная картина поражения крупных бронхов, для которой характерны сухие или влажные хрипы, уменьшающиеся после откашливания, преимущественно на выдохе в зависимости от длительности и патогенетических особенностей стадии заболевания. При этом в отличие от пневмонии инфильтративных изменений в легочной ткани не отмечается, рентгенологическая картина заболевания обычно описывается как усиление легочного рисунка. Учитывая неспецифичность клинических проявлений ОБ и его манифестацию под маской ОРВИ, за медицинской помощью обращается только каждый третий пациент, страдающий данным заболеванием [1, 2, 4, 5].

Ведущую роль в этиологии ОБ играют инфекционные агенты, прежде всего респираторные вирусы, из которых наибольшее значение имеют вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, различные варианты

аденовирусов. Однако следует учитывать, что примерно у 10% пациентов возбудителями являются внутриклеточные патогены — *Mycoplasma* и *Chlamydomphila pneumoniae*, а также *Bordetella pertussis*, которая часто вызывает инфекционный процесс с доминированием симптоматики ОБ над классическими проявлениями коклюша. Для подобных возбудителей характерны длительная персистенция в организме и, как следствие, затяжное течение заболевания (до 4–6 недель), а также возможность воздушно-капельной передачи здоровым лицам в течение длительного периода инфекционного процесса. У 30% пациентов диагностируется сочетанная инфекция, однако более чем в половине случаев этиологический агент остается неverified. Воздействие аэрополлютантов (диоксид серы, пары аммиака и хлора), проявляющих агрессивные свойства в отношении слизистой оболочки дыхательных путей, имеет меньшее значение, однако может встречаться у лиц определенных профессий, контактирующих с данными химическими соединениями, а также у проживающих в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой [2, 4].

Следует отметить, что нетяжелое течение заболевания, невозможность получения качественного клинического материала, отсутствие возможностей для вирусологического исследования в сочетании с недостаточной информативностью традиционных микробиологических исследований, а также распространенная практика самолечения, включающего, в частности, прием антибактериальных препаратов (АБП), являются причиной того, что этиология ОБ verified крайне редко [4, 5].

Для реализации патогенного потенциала этиологического агента в развитии ОБ существенная роль отводится predisposing факторам, снижающим общие и местные механизмы защиты. К ним относятся возраст (детский или пожилой), переохлаждение, курение, наличие хронических очагов инфекции в ВДП, гастроэзофагеальный рефлюкс, иммунодефицитные состояния [1, 2].

В основе патогенеза заболевания лежат повреждение, отек и гиперемия слизистой оболочки бронхов, гиперпродукция бронхиального секрета с изменением его качественного состава, нарушение мукоцилиарного клиренса, являющегося одним из основных механизмов защиты

дыхательных путей. Клинические и патоморфологические изменения при ОБ обусловлены прямым воздействием возбудителя на бронхиальный эпителий, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, активации клеток-участниц воспаления с последующей экссудативной реакцией слизистой оболочки и подслизистого слоя. В то же время при затяжных процессах отмечается формирование транзиторной гиперчувствительности (гиперреактивности) слизистой трахеобронхиального дерева, поддерживающей клиническую симптоматику при элиминации первичного этиологического агента [1-3].

Подходы к фармакотерапии ОБ предусматривают использование прежде всего средств патогенетической и симптоматической терапии, направленных на уменьшение симптомов заболевания (кашель, интоксикационный синдром), сокращение его длительности и предупреждение затяжного (более 3 недель) течения и развития осложнений.

Применение неопиоидных анальгетиков может быть рекомендовано только с симптоматической целью в режиме «по требованию» для достижения жаропонижающего эффекта. Курсовое применение данных препаратов нецелесообразно, равно как и использование в этих целях нестероидных противовоспалительных препаратов [2, 4].

При ОБ, протекающем с продуктивным кашлем, назначение противокашлевых средств не рекомендовано. В отдельных случаях при сухом мучительном кашле, значительно нарушающем качество жизни (повседневная активность, сон), рекомендовано рассмотреть назначение коротким курсом неопиоидных противокашлевых препаратов центрального или периферического действия [2, 6, 7].

Мукоактивные препараты основных групп (экспекторанты, мукокинетики, муколитики, мукорегуляторы) используются исходя из патогенетических механизмов воспалительного процесса при ОБ и наличия повышенной бронхиальной секреции, являющейся стереотипным ответом слизистой оболочки крупных бронхов на этиологический фактор [6, 7]. Их рациональный выбор во многом зависит от объема продуцируемого бронхиального секрета и связан с преимущественным влиянием конкретной группы препаратов на объем «золя» или соотношения «золь — гель». Стратегия управления кашлем при ОБ позволяет уменьшить клинические проявления заболевания и сократить его продолжительность, повысив общую эффективность терапии, а также улучшить качество жизни пациентов [6].

Бронхолитическая терапия у пациентов с ОБ оправдана при наличии длительного сухого кашля, обусловленного развитием транзиторной бронхиальной гиперреактивности с явлениями преходящей бронхообструкции и нарушением экспираторного потока, что имеет характерные особенности клинической картины. С этой целью возможно применение комбинированных лекарственных препаратов, включающих в себя бронхолитик и мукоактивные препараты различных групп, что улучшает отхождение бронхиального секрета и, соответственно, мокроты посредством синергизма действия компонентов [2, 6].

Традиционно рассматриваемым и дискуссионным вопросом лечения ОБ является назначение АБП как средств этиотропной терапии. Поскольку основными возбудителями заболевания являются респираторные вирусы, в большинстве случаев АБП не показаны, однако по результатам исследования, проведенного в США с 1996 по 2010 г., антибиотики назначались в 71% случаев посещений по поводу ОБ [5]. В то же время в Кокрейновском обзоре (2017 г.)

приведены ограниченные доказательства клинической пользы антибиотикотерапии при ОБ [8]. Отмечено, что АБП могут оказывать умеренный положительный эффект у ослабленных пациентов пожилого возраста с сопутствующей патологией, которые, вероятно, до настоящего времени не включались в исследования при данной нозологии. Однако подчеркивается, что указанное положительное действие следует рассматривать и в контексте потенциальных побочных эффектов АБП, полипрагмазии, формирования резистентности основных респираторных патогенов и более высокой стоимости лечения. Учитывая минимальное улучшение симптомов при существенных и во многом превосходящих негативных эффектах антибактериальной терапии, авторам представляется целесообразным ограничение использования данных препаратов при ОБ среди населения в целом и проведение дальнейших исследований у пациентов групп повышенного риска [9].

По данным S. M. Smith и соавт. (2017), АБП, назначаемые при ОБ, хотя и имеют некоторую пользу, уменьшая длительность кашля на 0,46 дня, длительность заболевания в целом на 0,64 дня и ограничение повседневной активности на 0,49 дня, но могут спровоцировать и развитие побочных эффектов, включающих аллергические реакции, тошноту и рвоту, а также инфекцию, вызванную *Clostridium difficile* [8].

Традиционным показанием к назначению АБП считается наличие гнойной мокроты, однако проведенное проспективное обсервационное исследование не показало различий в исходах при назначении антибиотиков пациентам с гнойной или слизистой мокротой, что ставит под сомнение отнесение данного клинического признака в разряд показаний [10]. Следует также учитывать, что пациентам с курением в анамнезе антибиотики назначают более чем в 90% случаев, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в результатах терапии [11]. Дополнительными факторами назначения АБП у пациентов с диагнозом ОБ являлись подозрительные находки при физикальном исследовании легких (асимметричные хрипы, изменения при сравнительной перкуссии), во многом связанные с субъективным восприятием лечащим врачом [12].

Кроме того, данные Кокрейновского обзора не показали различий в клинических исходах у пациентов с ОБ, получавших антибиотики непосредственно после постановки диагноза, и пациентов, у которых применялась тактика отсроченного назначения АБП. Следует отметить, что в данных группах пациентов наблюдалось сопоставимое удовлетворение проведенной терапией при немедленном и отсроченном назначении антибиотиков (92% проти в 87%) [8].

В настоящее время всеми авторами признается, что единственной клинической ситуацией, при которой оправдано стартовое назначение антибиотиков пациенту с острым кашлем, является инфекция, вызванная *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*, а также *Bordetella pertussis* [13]. Подобные инфекционные процессы, ассоциированные с длительной персистенцией внутриклеточных патогенов, характеризуются длительным малопродуктивным навязчивым кашлем, фебрильной лихорадкой при минимальных проявлениях интоксикационного синдрома, а также поражением ВДП и конъюнктивы глаза. Определенное значение имеют и данные эпидемиологического анамнеза (контакт с больными с верифицированным диагнозом). Безусловным подтверждением микоплазменной и хла-

мидийной этиологии инфекций респираторного тракта является обнаружение антигенов возбудителей в носоглоточных смывах или мокроте, меньшее клиническое значение имеют серологические исследования сыворотки крови. Заподозрить коклюш помогает постоянный характер кашля, сопровождаемого симптомами пароксизмов и посткашлевой рвоты, а также наличие недавнего контакта с больными коклюшем [2, 4].

Наиболее активными в отношении указанных возбудителей ОБ являются антибиотики из группы макролидов (klarитромицин и представитель азалидов — азитромицин), которые рассматриваются в качестве основных стартовых АБП в лечении данного заболевания при наличии показаний. Применение 16-членного макролида джозамицина не рассматривается в современных отечественных клинических рекомендациях, обязательных к исполнению с 1.01.2022 г. (постановление Правительства РФ от 17.11.2021 № 1968). Следует учитывать, что klarитромицин рекомендован Маастрихтским соглашением в схемах эрадикации *H. pylori*, что при широком его использовании будет способствовать росту частоты неудач эрадикационной терапии и делает неоправданным его широкое применение в лечении инфекций дыхательных путей. Указанные факторы позволяют рассматривать азитромицин в качестве оптимального препарата в терапии ОБ. Дополнительными преимуществами азитромицина являются возможность приема 1 раз в сутки и длительный постантибиотический эффект, связанный с сохранением терапевтических концентраций препарата в тканях до 7 суток после прекращения приема, что обосновывает терапию короткими курсами.

Дополнительно следует отметить и неантибактериальные иммуномодулирующие эффекты азитромицина [14]. Активируя бактерицидные свойства нейтрофилов и макрофагов на начальных этапах патологического процесса, на этапах разрешения воспаления азитромицин способствует апоптозу нейтрофилов, препятствуя выбросу медиаторов воспаления, вторичной алтерации тканей и хронизации процесса, а также подавлению так называемого окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь оксида азота, которые также способны повреждать клетки и ткани.

Следует отметить, что макролиды ингибируют как синтез, так и секрецию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа, а также усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов (интерлейкины-2, 4, 10) [15]. Азитромицин, в отличие от ряда других макролидов, например klarитромицина, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов [16]. Кроме того, в литературе активно обсуждалась стимуляция альвеолярных макрофагов азитромицином и повышение резистентности эпителиальных клеток дыхательных путей, что ускоряет разрешение воспаления [17].

На фармацевтическом рынке РФ присутствуют как пероральные (таблетки, суспензия, капсулы, таблетки диспергируемые), так и парентеральные (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий) лекарственные формы препарата азитромицин для системного применения.

Для лечения нетяжелых инфекций в амбулаторной практике, к которым относится и ОБ, основным способом введения препаратов остается пероральный. Одним

из существенных требований к пероральным лекарственным формам является высокая биодоступность [18]. Одним из путей повышения биодоступности при пероральном введении препаратов, в частности азитромицина, является их применение в форме таблеток, диспергируемых в соответствующем растворителе с образованием перед применением суспензии, т. е. таблеток диспергируемых. Данная лекарственная форма обеспечивает равномерную дисперсию частиц действующего вещества, отличаясь от суспензий, применение которых у взрослых ограничивает необходимость соблюдения оптимального соотношения «антибиотик/стабилизатор», что не позволяет создать суспензию с высокой концентрацией активного вещества [19]. Таблетки диспергируемые производятся по технологии прессования с применением гранулирования, что, в отличие от традиционных пероральных лекарственных форм, обеспечивает более равномерное дозирование и, как следствие, предсказуемость фармакокинетики. Указанная лекарственная форма в течение короткого времени образует в водной среде дисперсную взвесь частиц (суспензию) с быстрым и равномерным высвобождением действующего вещества. Следует отметить, что диспергируемые таблетки в целом имеют более стабильную кинетику растворения и меньшую зависимость от pH среды в сравнении с традиционными формами [19].

Основные преимущества диспергируемых таблеток были показаны на примере бета-лактамов антибиотиков и тетрациклинов, однако являются справедливыми и для других лекарственных препаратов, выпускаемых в аналогичной лекарственной форме [19, 20].

Среди преимуществ таблеток диспергируемых отмечена улучшенная биодоступность полученной жидкой лекарственной формы, связанная с увеличением абсорбции препарата в тонкой кишке, которая сочеталась с улучшенной переносимостью ввиду отсутствия раздражающего действия на слизистую оболочку, связанного с высокой локальной концентрацией субстанции при применении обычной таблетированной формы. Несмотря на то, что в отличие от бета-лактамов антибиотиков макролиды неактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, представители которой входят в состав нормальной микрофлоры кишечника, они могут вызывать расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленные прямой стимуляцией моторики через мотилиновые рецепторы (мотилинподобное действие) [21]. Вероятно, при уменьшении времени пребывания препарата в кишечнике и увеличении степени его абсорбции с уменьшением остаточных количеств вероятность возникновения указанного побочного эффекта будет уменьшаться.

С позиций фармакокинетических/фармакодинамических особенностей азитромицин (в отличие от остальных макролидов) обладает зависимым от концентрации бактерицидным эффектом, а следовательно, максимальная эрадикация микроорганизмов при его введении наблюдается при концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию примерно в 10 раз, тогда как время, в течение которого сохраняется эта концентрация, менее существенно. С одной стороны, с этим связана возможность его однократного применения, а с другой — степень и скорость абсорбции в ЖКТ напрямую определяют концентрацию препарата в тканях, а значит, и клиническую эффективность. Исходя из этого, применение азитромицина в форме диспергируемых таблеток может оказаться

более клинически эффективным в сравнении с таблетками, покрытыми оболочкой.

В России азитромицин в форме диспергируемых таблеток представлен, например, лекарственным препаратом Азитромицин Экспресс в рамках линейки антибиотиков «Экспресс», в которую также входят препараты Амоксициллин Экспресс, Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс, Доксидиклин Экспресс и Цефиксим Экспресс.

Нельзя не отметить удобство применения лекарственной формы в виде диспергируемых таблеток, что связано с возможностью диспергирования таблетки в воде с приготовлением суспензии и отсутствием необходимости проглатывания таблетки целиком [22]. Это актуально при крупном размере таблетки, в детском возрасте, а также при наличии у пациента дисфагии той или иной степени выраженности. Следует отметить, что использование лекарственного препарата в форме суспензии неизбежно увеличивает риск ошибок дозирования [19]. Это, с одной стороны, может привести к недостаточной эффективности препарата в связи с уменьшением его концентрации в легочной ткани, а с другой — увеличить риск неблагоприятных побочных реакций со стороны ЖКТ. Применение таблеток диспергируемых позволяет исключить возможность этих ошибок в связи с тем, что одна доза суспензии полностью представлена в одной диспергируемой таблетке, что особенно актуально в педиатрической практике [23].

Для демонстрации эффективности препарата азитромицин, таблетки диспергируемые (Азитромицин Экспресс), приводим следующий клинический случай.

Пациент Д., 42 года, обратился к пульмонологу СПб ГБУЗ Противотуберкулезный диспансер № 12 с жалобами на навязчивый малопродуктивный кашель со слизистой мокротой (небольшое количество), подъемами температуры до 38,0 °С, преимущественно во второй половине дня, умеренной слабостью в течение 6 дней. Из анамнеза — 6 дней назад к вечеру почувствовал легкое недомогание, появление сухого кашля, повышение температуры до 38,5 °С. Лечился самостоятельно жаропонижающими (парацетамол), мукоактивными (ацетилцистеин) препаратами. К врачу не обращался. На второй день заболевания самостоятельно выполнил ПЦР-тест на новую коронавирусную инфекцию, результат — отрицательный. На фоне лечения отметил улучшение самочувствия, однако динамика кашля не отмечалась.

На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны и границы сердца — без особенностей. В легких — жесткое дыхание, проводится во все отделы, немногочисленные диффузные сухие свистящие хрипы, которые уменьшались при откашливании. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка — не увеличены. Стул и диурез — в норме.

Клинические анализы крови и мочи — без особенностей.

Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекции без патологии.

Пациент выполнил повторный ПЦР-тест на наличие новой коронавирусной инфекции с отрицательным результатом и ПЦР-тест назофарингеальной слизи на наличие ДНК *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, результат — положительный (ДНК *M. pneumoniae* обнаружена).

Назначено лечение: азитромицин, таблетки диспергируемые (Азитромицин Экспресс) — 500 мг 1 раз/день — 3 дня, амброксол — 30 мг 3 раза в день в течение 5 дней.

Пациент отметил улучшение к концу вторых суток терапии — снижение температуры до 37,0–37,2 °С, существенное уменьшение интенсивности кашля и улучшение отхождения мокроты.

Заключение

Резюмируя изложенную информацию, следует еще раз подчеркнуть необходимость рациональной фармакотерапии острого бронхита с дифференцированным подходом к назначению АБП. С учетом преимущественно вирусной этиологии данного заболевания потребность в АБП в 90% случаев отсутствует. Однако при этиологической роли ряда возбудителей, к которым относятся внутриклеточные патогены *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, а также *B. pertussis*, применение антибиотиков является оправданным и регламентировано действующими клиническими рекомендациями. Рациональная антибактериальная терапия с применением макролидов, в частности азитромицина, препятствует длительной персистенции указанных возбудителей, предотвращая затяжное течение ОБ и развитие осложнений. Оптимальной лекарственной формой азитромицина являются диспергируемые таблетки, имеющие преимущества фармакокинетики, удобство применения и, вероятно, более высокую клиническую эффективность. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Бенца Т. М. Фармакотерапия острого бронхита // Ліки України. 2018; 220 (4): 19–22.
[Bentsa T. M. Pharmacotherapy of acute bronchitis // Ліки України. 2018; 220 (4): 19–22.]
- Зайцев А. А. Острый бронхит: клинические рекомендации // Медицинский совет. 2020; (17): 27–32.
[Zaytsev A. A. Acute bronchitis: clinical guidelines // Meditsinskiy sovet. 2020; (17): 27–32.]
- Зарянкина А. И., Козловский А. А. Бронхиты у детей: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов всех факультетов учреждений высшего медицинского образования, врачей-интернов, педиатров, врачей общей практики, слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки.
[Zaryankina A. I., Kozlovskiy A. A. Bronchitis in children: study guide. manual for students of 4–6 courses of all faculties of institutions of higher medical education, interns, pediatricians, general practitioners, students of advanced training and retraining courses.]
- А. А. Козловский. Гомель: ГомГМУ, 2018. 20 с.
[A. A. Kozlovskiy. Gomel: GomGMU, 2018. P. 20]
- Бронхит. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2021. 56 с.
[Bronchitis. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2021. P. 56]
- Kinkade S., Long N.A. Acute Bronchitis // Am Fam Physician. 2016; 94 (7): 560–565.
- Оковитый С. В., Зайцев А. А., Анисимова Н. А. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов // Лечащий Врач. 2020; 10: 6–10.
[Okovityy S. V., Zaytsev A. A., Anisimova N. A. Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs // The Lechaschi Vrach Journal. 2020; 10: 6–10.]

8. Оковитый С. В., Марьюшкина В. С., Суханов Д. С., Селизарова Н. О. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов // *Лечащий Врач*. 2021; 12: 41-45. [Okovityy S. V., Mar'yushkina V. S., Sukhanov D. S., Selizarova N. O. Pharmacological approaches to the rational choice of combined mucoactive drugs // *The Lechaschi Vrach Journal*. 2021; 12: 41-45.]
9. Smith S. M., Fahey T., Smucny J., Becker L. A. Antibiotics for acute bronchitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6 (6): CD000245. DOI: 10.1002/14651858.
10. Killeen B. M., Wolfson A. B. Antibiotics for Acute Bronchitis // *Am Fam Physician*. 2020; 102 (9): Online.
11. Butler C. C., Kelly M. J., Hood K., Schaberg T., Melbye H., Serra-Prat M., Blasi F., Little P., Verheij T., Mölstedt S., Godycki-Cwirko M., Edwards P., Almirall J., Torres A., Rautakorpi U. M., Nuttall J., Goossens H., Coenen S. Antibiotic prescribing for discoloured sputum in acute cough/lower respiratory tract infection // *Eur Respir J*. 2011; 38 (1): 119-125. DOI: 10.1183/09031936.00133910.
12. Oeffinger K. C., Snell L. M., Foster B. M., Panico K. G., Archer R. K. Treatment of acute bronchitis in adults // *J Fam Pract*. 1998; 46 (6): 469-475.
13. Morley V. J., Firgens E. P. C., Vanderbilt R. R., Zhou Y., Zook M., Read A. F., MacGeorge E. L. Factors associated with antibiotic prescribing for acute bronchitis at a university health center // *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 177. DOI: 10.1186/s12879-020-4825-2.
14. Заплатников А. Л., Майкова И. Д., Леписева И. В. Респираторный микоплазмоз в практике врача-педиатра // *Медицинский совет*. 2016; 1: 157-161. [Zaplatnikov A. L., Maykova I. D., Lepiseva I. V. Respiratory mycoplasmosis in the practice of a pediatrician // *Meditinskiy sovet*. 2016; 1: 157-161.]
15. Беловол А. Л. Клиническое значение фармакологических эффектов азитромицина // *Ліки України*. 2008; 5: 34-39. [Belovol A. L. Clinical significance of the pharmacological effects of azithromycin // *Liki Ukrainy*. 2008; 5: 34-39.]
16. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells // *Chest*. 2004; 125 (2 Suppl): 41S-51S.
17. Uriate S. M., Molestina R. E., Miller R. D., Bernabo J., Farinati A., Eiguchi K., Ramirez J. A., Summersgill J. T. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by Chlamydia pneumoniae infection and tumor necrosis factor- α // *J Infect Dis*. 2002; 185: 1631-1636.
18. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G. H., Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia // *Antimicrob. Agents Chem*. 2006; 50 (5): 1805-1812.
19. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100Принт», 2016. 144 с. [Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines / Pod red. S. V. Yakovleva, S. V. Sidorenko, V. V. Rafal'skogo, T. V. Spichak. M.: Izdatel'stvo «Pre100Print», 2016. P. 144.]
20. Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии // *Антибиотики и химиотерапия*. 2019; 64 (3-4): 81-91. [Zyryanov S. K., Baybulatova Ye. A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibacterial therapy // *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2019; 64 (3-4): 81-91.]
21. Ушкалова Е. А. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма солютаб // *Врач*. 2007; 3: 63-66. [Ushkalova Ye. A. The value of dosage forms for rational antibiotic therapy. Solutab dosage form // *Vrach*. 2007; 3: 63-66.]
22. Kucers' the use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs / [Edited by] M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. McCarthy, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. Seventh edition. 2018. Taylor & Francis Group. 4891 p.
23. Таточенко В. К. Антибиотики в лекарственной форме Солютаб // *Фарматека*. 2010; 14: 46-50. [Tatochenko V. K. Antibiotics in the dosage form Solutab // *Farmateka*. 2010; 14: 46-50.]

Сведения об авторах:

Суханов Дмитрий Сергеевич, д.м.н., врач-пульмонолог, врач — клинический фармаколог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Противотуберкулезный диспансер № 12; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 152а; dmitriysukhanov@mail.ru

Марьюшкина Валерия Сергеевна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; osnd1528@mail.ru

Азовцев Денис Юрьевич, главный врач, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Противотуберкулезный диспансер № 12; 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 152а; assaden2007@rambler.ru

Information about the authors:

Dmitry S. Sukhanov, Dr. of Sci. (Med.), clinical pharmacologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Tuberculosis Dispensary No. 12; 152a Naberezhnaya reki Fontanki, Saint Petersburg, 190103, Russia; dmitriysukhanov@mail.ru

Valeriya S. Maryushkina, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia; osnd1528@mail.ru

Denis Y. Azovtsev, Chief doctor, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Tuberculosis Dispensary No. 12; 152a Naberezhnaya reki Fontanki, Saint Petersburg, 190103, Russia; assaden2007@rambler.ru

Поступила/Received 01.03.2022

Принята в печать/Accepted 02.03.2022

Инновационный препарат для лечения респираторных инфекций

В. А. Петров^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-8580-933X, vapetrov1959@mail.ru

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, 4

² Обнинский институт атомной энергетики — филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; 115409, Россия, Москва, Каширское шоссе, 31

Резюме. Обзор посвящен актуальной проблеме мирового здравоохранения — острым респираторным заболеваниям. Это наиболее распространенная группа заболеваний в человеческой популяции. Вне зависимости от типа возбудителя острое респираторное заболевание проявляется сходными симптомами, разной продолжительности и степени выраженности. Чаще респираторные возбудители поражают верхние дыхательные пути и ограничиваются развитием катаральными проявлениями с типичной клинической картиной в виде лихорадки, общих неспецифических/гриппоподобных симптомов и интоксикационного синдрома. В обзоре приведены результаты экспериментальных и клинических исследований нового противовирусного препарата с антибактериальным действием. Препарат воздействует на ключевые мишени, вовлеченные в процесс распознавания инфекционного патогена, запуск иммунного ответа и элиминации возбудителя. Серия доклинических исследований продемонстрировала эффективность препарата при вирусных и смешанных вирусно-бактериальных инфекциях. Фармакологические эффекты препарата включают противовирусную, иммуотропную, антибактериальную и противовоспалительную активность. Противовирусная эффективность компонентов, входящих в состав препарата (технологически обработанных антител к интерферону гамма и CD4 рецептору), была ранее продемонстрирована многочисленными исследованиями и подтверждена долгосрочным опытом применения препаратов-предшественников. Новые компоненты, вошедшие в состав препарата, непосредственно влияющие на молекулы главного комплекса гистосовместимости, обеспечивают не только усиление противовирусного действия, но и антибактериальный эффект. Отмечено собственное антибактериальное действие препарата, а также его способность повышать эффективность терапии при совместном с антибактериальным препаратом применении. Результаты клинических исследований показали способность значительно сокращать продолжительность сроков острой респираторной вирусной инфекции и предотвращать развитие бактериальных осложнений. В рассмотренных работах получены позитивные данные о благоприятном профиле безопасности препарата. Считается целесообразным продолжить клинические исследования препарата во взрослой и детской популяциях (в том числе у детей 12-18 лет).

Ключевые слова: противовирусное действие, антибактериальное действие, острое респираторное заболевание, лечение, профилактика осложнений.

Для цитирования: Петров В. А. Инновационный препарат для лечения респираторных инфекций // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 76-79. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.012

An innovative drug for the treatment of respiratory infections

Vladimir A. Petrov^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-8580-933X, vapetrov1959@mail.ru

¹ A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia

² Obninsk Institute of Atomic Energy — branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research Nuclear University «MEPhI»; 31 Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

Abstract. The review is devoted to the urgent problem of world health — acute respiratory diseases. This is the most common group of diseases in the human population. Regardless of the type of pathogen, acute respiratory disease manifests itself with similar symptoms, of different duration and severity. More often, respiratory pathogens affect the upper respiratory tract and are limited to the development of catarrhal manifestations with a typical clinical picture in the form of fever, general non-specific/flu-like symptoms and intoxication syndromes. The review presents the results of experimental and clinical studies of a new antiviral drug with antibacterial activity. The drug affects key targets involved in the process of recognizing an infectious pathogen, triggering an immune response and eliminating the pathogen. A series of preclinical studies have demonstrated the efficacy of the drug in viral and mixed viral-bacterial infections. Pharmacological effects of new drug include antiviral, immunotropic, antibacterial and anti-inflammatory activity. The antiviral efficacy of drug components (technologically processed antibodies to IFN-gamma and CD4 receptor) has been previously demonstrated by numerous studies and confirmed by long-term experience with the use of precursors. The new components included in the composition of the drug directly affect the molecules of the major histocompatibility complex and provide not only an increase in the antiviral effect,

but also an antibacterial effect. Drug own antibacterial effect was noted, as well as its ability to increase the efficacy of therapy when used in combination with an antibacterial drug. The results of clinical studies have shown the ability to significantly reduce the duration of acute respiratory viral infection and prevent the development of bacterial complications. In the reviewed works, positive data on a favorable safety profile of the drug were obtained. It is considered appropriate to continue clinical studies of the drug in adult and pediatric populations (including children aged 12-18 years).

Keywords: antiviral effect, antibacterial effect, acute respiratory disease, treatment, prevention of complications.

For citation: Petrov V. A. An innovative drug for the treatment of respiratory infections // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 76-79.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.012

Вопрос терминологии острых респираторных заболеваний (ОРЗ), подходов к лечению, а изначально — и к диагностике, по-прежнему остается не только актуальным, но и дискуссионным.

ОРЗ — группа острых инфекционных заболеваний, при которых возбудители проникают в организм человека через верхние дыхательные пути, вызывая поражение респираторного тракта, что сопровождается симптомами интоксикации разной степени выраженности. Это наиболее распространенная группа заболеваний в человеческой популяции [1]. Вне зависимости от типа возбудителя заболевания проявляются сходными симптомами, продолжительность которых может варьировать от нескольких дней до 2 недель и более [2]. Чаще всего респираторные возбудители поражают верхние дыхательные пути, ограничиваясь развитием катарального воспаления с типичной клинической картиной в виде лихорадки, общих неспецифических/гриппоподобных симптомов и катарального синдрома. В ряде случаев в процесс вовлекаются придаточные пазухи носа, среднее/внутреннее ухо, нижние дыхательные пути. При присоединении бактериальной инфекции необходима антибактериальная терапия, частота применения которой в рутинной амбулаторной практике может достигать 10% и более [3-5].

Известно, что вирусные инфекции сопровождаются снижением презентации антигена молекулами МНС (major histocompatibility complex) [6], а более тяжелое течение инфекции отмечается на фоне сниженной активности CD4 рецепторов Т-лимфоцитов и цитокинового дисбаланса, в том числе за счет изменения уровня интерферона- γ [7]. Бактериальные патогены угнетают иммунный ответ организма за счет подавления Th1/Th17-ответа, связывания рецепторов для хемотаксиса нейтрофилов и ослабления воспалительного ответа [8]. В условиях, когда иммунный ответ организма на возбудителя инфекции реализуется в недостаточной мере или задерживается, характерно затяжное и осложненное течение заболевания, увеличение сроков реконвалесценции пациентов, в некоторых случаях — развитие постинфекционной астении [9-11].

Применение средств прямого противовирусного действия возможно при ограниченном количестве инфекций, преимущественно вызванных вирусами гриппа; а долговременное применение их в широкой популяции осложняется появлением резистентных к ним возбудителей. Современные подходы к лечению ОРВИ предусматривают использование препаратов с широким спектром противовирусного действия, которые могут применяться независимо от типа возбудителя. С этой целью применяют средства, оказывающие стимулирующее действие на иммунитет: способствующие выработке эндогенных интерферонов, повышающих продукцию Т-лимфоцитов, регулирующих баланс цитокинов воспаления [9, 10, 12].

В текущем эпидсезоне на российском фармацевтическом рынке появился иммуностимулирующий препарат, принципиально

отличающийся от остальных представителей лекарственных средств, использующихся в лечении респираторных инфекций. Рафамин — разработка отечественных ученых — создан на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к гамма-интерферону человека, CD4, β 1-домену МНС класса II и β 2-микроглобулину МНС класса I [13]. За счет воздействия на свои мишени Рафамин модифицирует функциональную активность гамма-интерферона, CD4 рецептора, а также молекул МНС класса I и II. Рафамин способствует активации процессинга и презентации антигена, обеспечивает более эффективный Т-клеточный иммунный ответ, восстанавливает баланс провоспалительных/противовоспалительных цитокинов, а также способствует синтезу противовирусных белков, которые останавливают размножение вирусов и защищают здоровые клетки от инфицирования [13-15].

Фармакологические эффекты препарата Рафамин включают противовирусную, иммуностимулирующую, антибактериальную и противовоспалительную активность [13]. Противовирусная эффективность компонентов, входящих в состав препарата Рафамин (технологически обработанных антител к ИНФ-гамма и CD4 рецептору), была продемонстрирована многочисленными исследованиями и подтверждена многолетним опытом применения препаратов-предшественников (Анаферон, Анаферон детский, Эргоферон) [16-17]. Два новых компонента, вошедших в состав препарата Рафамин, нацеленных на молекулы МНС, обеспечивают не только усиление противовирусного действия, но и антибактериальный эффект. Известно, что активация CD4 рецепторов и CD8 рецепторов Т-клеток посредством взаимодействия с белками МНС I и II классов является ключевым аспектом в элиминации большинства патогенов как вирусной, так и бактериальной природы [15, 18]. Способность препарата Рафамин влиять на распознавание бактерий иммунной системой и запуск противобактериального иммунного ответа предполагает выделение его в отдельную группу — препаратов с иммуноопосредованным антибактериальным действием. На сегодняшний день Рафамин является единственным представителем препаратов, обладающих антибактериальным действием за счет таргетного влияния на молекулы МНС.

В эксперименте *in vivo* была показана эффективность Рафамина при вирусно-бактериальной пневмонии, вызванной последовательным заражением животных вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009 и *Staphylococcus aureus*/1986 [15]. Применение Рафамина приводило к повышению выживаемости животных на 40% по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) и было сопоставимо с эффектом контрольной группы, получавшей комбинированное лечение осельтамивиром совместно с цефуроксимом.

На модели сальмонеллезной инфекции эффективность компонентов препарата Рафамин изучалась как в виде монотерапии, так и в виде комбинированного применения

с антибактериальным препаратом (АБП) ципрофлоксацина гидрохлоридом [14]. На 6-е сутки после заражения при использовании исследуемого препарата как в монорежиме, так и при его комбинации с антибиотиком удалось снизить концентрацию сальмонелл на четыре порядка, в то время как в группе животных, получавших плацебо совместно с АБП, — только на два порядка. Кроме того, при совместном применении исследуемого препарата и АБП были отмечены наилучшие результаты в отношении обсемененности печени и кишечника в виде более низкого уровня инвазии. В целом применение компонентов Рафамина позволило увеличить индекс антимикробной активности в 4,0 и 7,7 раза в печени и кишечнике соответственно.

Изучение противомикробной эффективности компонентов, входящих в состав препарата Рафамин, проводилось также при инфекциях, вызванных *Klebsiella pneumoniae* [19], *Neisseria meningitidis* [21]. Отмечено, что препарат снижал бактериальную нагрузку и повышал выживаемость животных. Описана способность АТ к МНС II повышать созревание антигенпрезентирующих клеток, что, таким образом, опосредует стимулирующее влияние на инициацию иммунного ответа [20].

Опубликованные в феврале текущего года в журнале «Терапевтический архив» № 1 результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения Рафамина у взрослых с ОРВИ показали, что исследуемый препарат способствовал значительному, практически на сутки, уменьшению длительности течения ОРВИ, включая грипп, $p = 0,0014$ [22]. В исследовании приняли участие 240 амбулаторных пациентов с легкой и среднетяжелой ОРВИ, которые с целью этиопатогенетической терапии получали препарат Рафамин в течение 5 дней по схеме, предусмотренной инструкцией по медицинскому применению [13]. В качестве возбудителей ОРВИ были выявлены вирусы гриппа, аденовирусы, риновирусы, сезонные коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синциальный вирус, метапневмовирус, бокавирус. Лечение Рафамином оказывало выраженный терапевтический эффект: уже к третьему дню число пациентов, у которых разрешились все симптомы ОРВИ, в группе Рафамина было в 4 раза больше, чем в группе плацебо, и составило 15,8% против 4,2% соответственно ($p = 0,005$, критерий Кохрана — Мантеля — Хензеля с учетом всего периода наблюдения). У пациентов с ОРВИ, подтвержденной методом ПЦР, получавших в качестве лечения препарат Рафамин, среднее время до разрешения всех симптомов заболевания составило $4,0 \pm 1,9$ суток против $5,0 \pm 2,5$ суток в группе плацебо, $p = 0,0114$. Случаев развития бактериальной инфекции в группе пациентов с идентифицированным вирусным возбудителем на фоне терапии Рафамином не было зарегистрировано, в то время как в группе плацебо отмечено 2 случая осложнений в виде острого гнойного бронхита и двустороннего гайморита, потребовавших применения антибактериальной терапии. Полученные результаты позволяют предположить, что Рафамин способствует и профилактике бактериальных осложнений ОРВИ.

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности препарата. В настоящее время проходит серия клинических исследований препарата Рафамин во взрослой и детской популяциях (в том числе у детей 12-18 лет). Все исследования получили разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации и одобрение Национальных сове-

тов по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации. В соответствии с принципами доказательной медицины, протоколы исследований зарегистрированы и представлены в реестре ClinicalTrials.gov [23].

Полученные результаты позволяют рассматривать Рафамин в качестве перспективного препарата для лечения пациентов с респираторными инфекциями как вирусной, так и смешанной (вирусно-бактериальной) этиологии, в том числе входящих в группу риска осложненного течения вирусной инфекции вследствие недостаточности иммунного ответа, наличия хронических заболеваний органов дыхания и сопутствующих соматических заболеваний. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Jamison D. T., Breman J. G., Measham A. R., et al., editors. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2006. Accessed November 22 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11728/>.
2. Thomas M., Bomar P. A. Upper Respiratory Tract Infection. [Updated 2021 Jun 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Accessed November 22 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532961/>.
3. Ashworth M., Latinovic R., Charlton J., Cox K., Rowlands G., Gulliford M. Why has antibiotic prescribing for respiratory illness declined in primary care? A longitudinal study using the General Practice Research Database // J Public Health (Oxf). 2004; 26 (3): 268-74. DOI: 10.1093/pubmed/fdh160.
4. Petersen I., Johnson A. M., Islam A., Duckworth G., Livermore D. M., Hayward A. C. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database // BMJ. 2007; 335 (7627): 982. DOI: 10.1136/bmj.39345.405243.BE.
5. Фазылов В. Х., Ситников И. Г., Силина Е. В., Шевченко С. Б., Можина Л. Н., Замяткина Л. Л., Еганын Г. А., Гроппа Л. Г., Корсантия Б. М. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE) // Терапевтический архив. 2016; 88 (11): 68-75. [Fazylov V. Kh., Sitnikov I. G., Silina Ye. V., Shevchenko S. B., Mozhina L. N., Zamyatina L. L., Yeganyan G. A., Groppa L. G., Korsantiya B. M. Treatment of patients with acute respiratory viral infections and influenza in everyday clinical practice (results of the multicenter international observational study FLU-EE) // Terapevticheskiy arkhiv. 2016; 88 (11): 68-75.]
6. Koutsakos M., McWilliam H. E. G., Aktepe T. E., Fritzlar S., Illing P. T., Mifsud N. A., Purcell A. W., Rockman S., Reading P. C., Vivian J. P., Rossjohn J., Brooks A. G., Mackenzie J. M., Mintern J. D., Villadamos J. A., Nguyen T. H. O., Kedzierska K. Downregulation of MHC Class I Expression by Influenza A and B Viruses // Front. Immunol. 2019; 10: 1158. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01158.
7. La Gruta N. L., Turner S. J. T cell mediated immunity to influenza: mechanisms of viral control // Trends Immunol. 2014; 35 (8): 396-402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.06.004>.
8. Thammavongsa V., Kim H. K., Missiakos D., Schneewind O. Staphylococcal manipulation of host immune responses // Nat. Rev. Microbiol. 2015; 13 (9): 529-543. DOI: 10.1038/nrmicro3521.
9. Голубовская О. А., Гудзенко О. А., Шестакова И. В., Гайнутдинова Т. И., Левчук О. О. Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции // Клиническая инфектология и паразитология. 2018; 7 (1): 145-153. [Golubovskaya O. A., Gudzenko O. A., Shestakova I. V., Gaynutdinova T. I.,

- Levchuk O. O. Post-infectious asthenic syndrome and the possibility of its correction. // *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2018; 7 (1): 145-153.]
10. Волосовец А. П., Крамарев С. А., Кривопустов С. П., Мороз Т. С. Патогенетическая терапия постинфекционного астенического синдрома при вирусных заболеваниях // *Здоров'я України*. 2009; 22 (227): 62-63. [Volosovets A. P., Kramarev S. A., Krivopustov S. P., Moroz T. S. Pathogenetic therapy of post-infectious asthenic syndrome in viral diseases // *Zdorov'ya Ukraini*. 2009; 22 (227): 62-63.]
 11. Burrell C. J., Howard C. R., Murphy F. A. Fenner and White's Medical Virology. 5th Edition, 2017. 604 pp.
 12. Ершов Ф. И., Гаращенко Т. И. Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? Новый взгляд на старую проблему // *Российская ринология*. 1999; 2: 20-28. [Yershov F. I., Garashchenko T. I. Is it possible to control acute respiratory diseases in children? A new look at an old problem // *Rossiyskaya rinologiya*. 1999; 2: 20-28.]
 13. Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Accessed November 22 2021. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=. [Instructions for the medical use of the drug Rafamin. Accessed November 22 2021. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=]
 14. Теймуразов М. Г., Петрова Н. В., Карелина Е. А., Ганина К. К., Тарасов С. А., Эпштейн О. И. Доклиническое изучение эффективности нового иммуноотропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции // *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 95-101. [Teimurazov M. G., Petrova N. V., Karelina Ye. A., Ganina K. K., Tarasov S. A., Epshteyn O. I. Preclinical study of the effectiveness of a new immunotropic drug in the treatment of salmonella infection // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2021; 20 (2): 95-101.]
 15. Петрова Н. В., Емельянова А. Г., Тарасов С. А., Карташова Н. П., Глубокова Е. А. Результаты доклинического исследования эффективности экспериментального препарата на основе технологически обработанных антител на моделях гриппа и смешанной вирусно-бактериальной инфекции // *Патогенез*. 2020; 18 (4): 55-63. [Petrova N. V., Yemel'yanova A. G., Tarasov S. A., Kartashova N. P., Glubokova Ye. A. Results of a preclinical study of the effectiveness of an experimental drug based on technologically processed antibodies in models of influenza and mixed viral-bacterial infection // *Patogenez*. 2020; 18 (4): 55-63.]
 16. Горелов А. В., Геппе Н. А., Блохин Б. М., Зайцев А. А., Усенко Д. В., Николаева С. В., Никифоров В. В., Скучалина Л. Н., Шамсиев Ф. М. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых респираторных инфекций вирусной этиологии: метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности препарата Эргоферон в лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 4 (16): 83-97. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-83-97. [Gorelov A. V., Geppe N. A., Blokhin B. M., Zaytsev A. A., Usenko D. V., Nikolayeva S. V., Nikiforov V. V., Skuchalina L. N., Shamsiyev F. M. Influence of immunomodulatory therapy on the course of acute respiratory infections of viral etiology: a meta-analysis of clinical studies of the efficacy and safety of Ergoferon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections // *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2021; 4 (16): 83-97. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-83-97.]
 17. Геппе Н. А., Заплатников А. Л., Кондюрина Е. Г., Афанасьева О. И., Пшеничная Н. Ю., Блохин Б. М., Каира А. Н., Дондурей Е. А. Эффективность и безопасность применения Анаферона детского и Анаферона для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций: систематический обзор и метаанализ // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (5): 335-347. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347. [Geppe N. A., Zaplatnikov A. L., Kondyurina Ye. G., Afanas'yeva O. I., Pshenichnaya N. Yu., Blokhin B. M., Kaira A. N., Dondurey Ye. A. Efficacy and safety application of Anaferon for children and Anaferon for the prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis // *RMJ. Meditsinskoye obozreniye*. 2021; 5 (5): 335-347. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347.]
 18. Iannello A., Debbeche O., Martin E., Attalah L. B., Samarani S., Ahmad A. Viral strategies for evading antiviral cellular immune responses of the host // *J. Leukoc. Biol*. 2006; 79 (1): 16-35. DOI: 0.1189/jlb.0705397.
 19. Emelyanova A., Petrova N., Gorbunov E., Tarasov S. Highly diluted biologics' perspective in the treatment of bacterial infections // *Pharmacology 2020 (British Pharmacological Society)*. London, UK. December 14-18, 2020. P. 432.
 20. Petrova N., Emelyanova A., Gorbunov E., Tarasov S. Induction of dendritic cell maturation by ultra-highly diluted antibodies to MHC class II: in vitro results // *Pharmacology 2020 (British Pharmacological Society)*. London, UK. December 14-18, 2020. P. 483-484.
 21. Petrova N., Don E., Emelyanova A., Kardash E., Tarasov S. Screening research of antibacterial potential of selected released-active forms of antibodies / 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. April 18-21, 2020. P. 2966.
 22. Хамитов Р. Ф., Никифоров В. В., Зайцев А. А., Трагира И. Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией // *Терапевтический архив*. 2022; 94(1): 83-93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345. [Khamitov R. F., Nikiforov V. V., Zaytsev A. A., Tragira I. N. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94(1): 83-93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345.]
 23. Клинические исследования по препарату Рафамин. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ММН-407&cntry=&state=&city=&dist=>. [Clinical studies on the drug Rafamin. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ММН-407&cntry=&state=&city=&dist=>]

Сведения об авторе:

Петров Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий научно-образовательным отделом, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, 4; заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения, Обнинский институт атомной энергетики – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; 115409, Россия, Москва, Каширское шоссе, 31; vapetrov1959@mail.ru

Information about the author:

Vladimir A. Petrov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of scientific and educational department at the A. F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases, Public Health and Healthcare at the Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research Nuclear University «MEPhI»; vapetrov1959@mail.ru

Поступила/Received 21.02.2022

Принята в печать/Accepted 23.02.2022

COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом

Г. А. Барышникова¹, ORCID: 0000-0003-1889-2628, bargalan@mail.ru

С. А. Чорбинская¹, s.chorbinskaya@mail.ru

Т. А. Зими́на², t_zimina@mail.ru

И. И. Степанова¹, irirstep@mail.ru

Н. А. Кудрявцева¹, natalya_kudryavtseva@inbox.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 34050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Резюме. Частота постковидного синдрома у больных, лечившихся амбулаторно, составляет от 10% до 35%, в то время как у больных, перенесших заболевание в тяжелой форме, нуждавшихся в госпитализации, она может достигать 80%. Повышенная утомляемость, определяемая как чувство физической и психической усталости или истощения в виде мышечной слабости, замедления реакций, сонливости и снижения концентрации внимания, является наиболее частой (17,5-72%), нередко ведущей жалобой пациентов с постковидным синдромом. У 63% больных даже через 6 месяцев после выписки из стационара отмечались повышенная утомляемость и мышечная слабость. Поскольку есть основания предполагать, что при астеническом синдроме имеют место гипоксия, ацидоз с нарушением процессов образования и использования энергии, представляется целесообразным использование в этой ситуации метаболических корректоров, к которым относится препарат мельдоний. Мельдоний работает как антигипоксикант, антиоксидант, цитопротектор, ангио-протектор и энергопротектор, что дает основание говорить о так называемом мультимодальном или наднозологическом действии препарата. В данной статье описаны механизм действия и основные клинические эффекты мельдония. Мельдоний снижает синтез карнитина, что приводит к ингибированию β -окисления свободных жирных кислот, активируется гликолиз и увеличивается образование в клетках аденозинтрифосфата. Приводятся данные об эффективности мельдония при ишемической болезни сердца и ишемической болезни мозга, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете и астеническом синдроме. Описано положительное влияние препарата на липидный и углеводный обмен. Приведены два клинических случая, подтверждающих эффективность мельдония при постковидном синдроме и таком часто встречающемся его проявлении, как астения. Сделан вывод о целесообразности включения мельдония в комплексную терапию пациентов с постинфекционным астеническим синдромом в условиях пандемии.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, утомляемость, ишемия, гипоксия, мельдоний.

Для цитирования: Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Зими́на Т. А., Степанова И. И., Кудрявцева Н. А. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 80-86. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.013

COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome

Galina A. Baryshnikova¹, ORCID: 0000-0003-1889-2628, bargalan@mail.ru

Svetlana A. Chorbinskaya¹, s.chorbinskaya@mail.ru

Tatiana A. Zimina², t_zimina@mail.ru

Irina I. Stepanova¹, irirstep@mail.ru

Nataliya A. Kudryavtseva¹, natalya_kudryavtseva@inbox.ru

¹ Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 34050, Russia

Abstract. The frequency of post-COVID syndrome in patients treated on an outpatient basis ranges from 10% to 35%, while in patients who have had a severe disease requiring hospitalization, the frequency of post-COVID syndrome can reach 80%. Increased fatigue, defined as a feeling of physical and mental fatigue or exhaustion in the form of muscle weakness, slow reactions, drowsiness and reduced concentration, is the most common (17,5-72%), often the leading complaint of patients with post-COVID syndrome. In 63% of patients, even 6 months after discharge from the hospital, increased fatigue and muscle weakness were noted. Since there is reason to believe that hypoxia and acidosis with a violation of the processes of formation and use of energy occur in asthenic syndrome, it seems appropriate to use metabolic correctors in this situation, which include the drug meldonium. Meldonium works as an antihypoxant, antioxidant, cytoprotector, angioprotector and energy protector, which gives grounds to speak of the so-called multimodal or supranosological effect of the drug. This article describes the mechanism of action and the main clinical effects of meldonium. Meldonium reduces the synthesis of carnitine, which leads to inhibition of β -oxidation of free fatty acids, glycolysis is activated and the formation of adenosine triphosphate in cells increases. Data are given on the effectiveness of meldonium in coronary heart disease and coronary brain disease, chronic heart failure, diabetes mellitus and asthenic syndrome. The positive effect of the drug on lipid and carbohydrate metabolism is described. Two clinical cases are presented confirming the effectiveness of meldonium in post-COVID syndrome and such a common manifestation of it as asthenia. The conclusion is made about the expediency of including meldonium in the complex therapy of patients with post-infectious asthenic syndrome in a pandemic.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, fatigue, ischemia, hypoxia, meldonium.

For citation: Baryshnikova G. A., Chorbinskaya S. A., Zimina T. A., Stepanova I. I., Kudryavtseva N. A. COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 80-86. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.013

На протяжении почти двух лет мир живет в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, которая повлияла на здравоохранение и экономику многих стран, перестроила всю нашу жизнь, и неизвестно, когда закончится. В России переболело COVID-19 более 14 млн человек и, как известно, у значительного числа из них, как выписанных из стационара, так и лечившихся амбулаторно, длительное время сохраняются те или иные симптомы, в связи с чем появился термин «постковидный синдром» (post-COVID-syndrome).

Частота постковидного синдрома у больных, лечившихся амбулаторно, составляет от 10% до 35% [1], в то время как у больных, перенесших заболевание в тяжелой форме, нуждавшихся в госпитализации, частота постковидного синдрома может достигать 80% [2]. Повышенная утомляемость, определяемая как чувство физической и психической усталости или истощения в виде мышечной слабости, замедления реакций, сонливости и снижения концентрации внимания [3], является наиболее частой (17,5-72%), нередко ведущей жалобой пациентов с постковидным синдромом. По данным С. Huang и соавт., у 63% больных даже через 6 месяцев после выписки из стационара отмечались повышенная утомляемость и мышечная слабость [4]. Причем в отличие от обычной усталости астения после перенесенной НКИ не уменьшается после отдыха, что приводит к снижению работоспособности. Как известно, риск тяжелого течения НКИ выше у лиц пожилого возраста, особенно у тех из них, кто страдает сердечно-сосудистыми (ССЗ) и цереброваскулярными заболеваниями, и часто сопутствующая ковиду гипоксемия усугубляет имеющиеся нарушения.

Для обеспечения энергетического метаболизма клетки могут быть использованы препараты, способные разными путями увеличивать образование аденозинтрифосфата (АТФ). К таким препаратам относятся парциальный ингибитор β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) мельдоний (Милдронат).

Ингибируя фермент гамма-бутиробетаингидроксилазу, мельдоний снижает синтез карнитина (который обычно обеспечивает поступление длинноцепочечных ЖК в клетку) как в цитозоле, так и в митохондриальном матриксе [5, 6, 10]. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления

в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. Таким образом, образование АТФ происходит в меньшей степени в результате β -окисления СЖК, в большей — в результате аэробного гликолиза (окислительное декарбоксилирование глюкозы), при котором в условиях ишемии более экономно расходуется кислород. При недостатке кислорода внутри клетки накапливаются промежуточные (недоокисленные) продукты метаболизма ЖК (ацилкарнитин и ацилкоэнзим А), способные оказать повреждающее действие на клеточные мембраны, поэтому целесообразно перевести стрелки с окисления СЖК на окислительное декарбоксилирование глюкозы с более экономным расходом кислорода, что в условиях поражения легких при ковиде особенно актуально. Именно так и действует мельдоний в условиях гипоксии: уменьшает поступление в клетку длинноцепочечных ЖК (в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, т. е. предотвращается накопление недоокисленных токсических про-





дуктов), препятствует накоплению внутри клетки лактата, увеличивает образование АТФ. Кроме того, мельдоний за счет накопления эндогенного гамма-бутиробетаина стимулирует рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы, что сопровождается увеличением синтеза оксида азота, с последующей вазодилатацией, улучшением эндотелиальной функции, микроциркуляции и реологических свойств крови (рис. 1) [7].

Таким образом, мельдоний работает как антигипоксанта, антиоксиданта, цитопротектора, ангиопротектора и энергопротектора, что дает основание говорить о так называемом мультимодальном или наднормативном действии препарата Милдронат (рис. 2) [8, 9].

Длительное время мельдоний (Милдронат) используется в кардиологической (ишемическая болезнь сердца, ИБС) и неврологической (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия) практике. В ряде исследований при ИБС продемонстрировано антиангинальное (антиишемическое) действие Милдроната [11-14]. Одними из самых известных являются многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования II фазы (MILSS I) и III фазы (MILSS II) [11]. В исследование MILSS I было включено 512 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. Через 3 месяца терапии Милдронатом по 500 мг 2 раза в сутки отмечено достоверное увеличение времени до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии (с $362,15 \pm 119,92$ до $382,49 \pm 142,29$ с). В исследование MILSS II было включено 278 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия), продолжительность лечения составила 12 месяцев. Было показано, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната достоверно повышает толерантность пациентов к функциональной нагрузке, увеличивает уровень максимальной достигнутой функциональной нагрузки и продолжительность ее выполнения до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает качество жизни больных ИБС. При длительном приеме (до 12 месяцев) Милдронат характеризовался благоприятным профилем безопасности, в т. ч. у пациентов пожилого возраста [12].

В исследовании И. В. Сергиенко с соавт. [13] у больных с верифицированной ИБС к базовой терапии (Аспирин, мононитраты, р-блокаторы, ингибиторы АПФ) был добавлен Милдронат 500 мг 2 раза в сутки. Помимо традиционной оценки антиишемической эффективности назначен-

ной терапии осуществлялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc в покое, а также при физической нагрузке исходно и на фоне приема Милдроната. Через 6 недель было зарегистрировано не только достоверное уменьшение количества ангинозных приступов на 26% ($p < 0,0001$), снижение функционального класса стенокардии, улучшение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии, но и достоверное улучшение перфузии миокарда при проведении нагрузочной пробы. Следует указать, что при добавлении к традиционной (включавшей статины) терапии больных ИБС Милдроната было отмечено положительное влияние на липидный спектр [14].

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность мельдония в составе комбинированной терапии у больных с острым коронарным синдромом, в раннем постинфарктном периоде, после чрескожного коронарного вмешательства, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [15-18]. Р. С. Карпов и соавт. изучили эффективность и безопасность Милдроната у 120 больных с ХСН 2-го функционального класса в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Через 6 недель лечения мельдонием возросла сократительная и насосная функции левого желудочка, повысилась физическая работоспособность, у 78% больных снизился функциональный класс ХСН [18]. Несколько исследований А. О. Недошивина с соавт. также были посвящены оценке эффективности мельдония при ХСН [19-21]: применение Милдроната в дозе 1 г/сутки у больных ХСН сопровождалось улучшением инотропной функции сердца, повышением толерантности к физической нагрузке по итогам теста с 6-минутной ходьбой, улучшением качества жизни.

Мельдоний обладает и нейропротекторным эффектом. У пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза сосудов мозга мельдоний уменьшал выраженность головокружения, астении, когнитивных нарушений, улучшал память [22-24]. Есть доказательства эффективности мельдония и при остром ишемическом инсульте [25-27]. При добавлении мельдония к стандартной терапии были отмечены более заметное уменьшение выраженности постинсультной афазии и неврологического дефицита, увеличение уровня самообслуживания и двигательной активности.

Есть данные, подтверждающие эффективность мельдония при заболевании артерий нижних конечностей. В исследовании MI&CI (Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication) 62 пациента с заболеванием артерий нижних конечностей (со стабильными симптомами перемежающейся хромоты) в течение 24 недель (с последующим 4-недельным периодом наблюдения) получали мельдоний в дозе 500 мг 2 раза в сутки или плацебо в сочетании со стандартной терапией. Мельдоний не только достоверно ($p = 0,026$) увеличивал дистанцию (тредмил-тест) до возникновения симптомов перемежающейся хромоты, но достигнутый эффект сохранялся через месяц после прекращения терапии, т. е. возможен 4-недельный перерыв в лечении без потери эффекта [28].

Сахарный диабет (СД) является одним из ведущих факторов риска развития ССЗ, ухудшает течение ИБС, способствует дисфункции эндотелия, усугубляет окислительный стресс, в связи с чем представляют интерес попытки применения мельдония при СД. В эксперименте [29] и клинике

[30] было продемонстрировано антидиабетическое действие мелдония в результате усиления метаболизма глюкозы. Например, после 16-недельной терапии с добавлением мелдония больных ХСН и СД уровень гликированного гемоглобина снизился на 12% против 3% в контрольной группе. Одновременно отмечено значительное снижение уровней триглицеридов (на 26,9%) и липопротеидов низкой плотности (на 27,1%) по сравнению с –7,7 и –8,3% соответственно в контрольной группе [30]. Обнадёживают результаты исследования, свидетельствующие об улучшении гломерулярной фильтрации, снижении уровня креатинина и микроальбуминурии у пациентов с СД 2 типа и ХСН при применении мелдония.

Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших клинических исследований с мелдонием при СД и его осложнениях.

Поскольку есть основания предполагать, что при астеническом синдроме (АС) имеет место гипоксия, ацидоз с нарушением процессов образования и использования энергии, представляется целесообразным использование в этой ситуации метаболических корректоров, к каковым относится препарат мелдоний. М. Е. Стаценко с соавт. [31] изучили влияние мелдония на выраженность астенического синдрома у пожилых больных артериальной гипертензией при его использовании в составе комбинированной терапии ($n = 180$). Оценку АС проводили по шкале MFI-20 исходно и на 52-й неделе лечения. В группе пациентов, принимавших Милдронат по 500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес, 2 курса ($n = 60$), доля больных с общей астенией снизилась на 70,5% ($p < 0,05$), физической астенией — на 47,7% ($p < 0,05$), с пониженной активностью — на 33,3%, сниженной мотивацией — на 25%, с психической астенией — на 10%. В группе пациентов, принимавших Милдронат непрерывно по 500 мг однократно утром в течение 12 мес ($n = 60$), отмечено уменьшение количества пациентов с общей астенией на 60% ($p < 0,05$), физической астенией — на 39,7%, пониженной активностью — на 79,9% ($p < 0,05$), сниженной мотивацией — на 12,2% и психической астенией — на 77,7% ($p < 0,05$). В группе контроля (без Милдроната, $n = 60$) эти показатели практически не изменились, а по шкале психической астении доля пациентов увеличилась на 45,4% ($p < 0,05$) [31].

В этой связи понятен интерес к мелдонию при НКИ как к препарату, доказавшему свою эффективность при целом ряде заболеваний, нередко сопутствующих более тяжелому течению COVID-19, повышающих вероятность развития постковидного синдрома, в том числе с наиболее частым его проявлением в виде астении.

В недавно завершившемся исследовании по оценке применения препарата Милдронат как корректора метаболизма у пациентов с коронавирусной пневмонией и ХСН показано его комплексное влияние не только на улучшение параметров метаболизма, системы гемостаза, клинических проявлений ХСН, но и уменьшение выраженности симптомов, связанных в первую очередь с тяжелой постинфекционной астенией [32]. В это открытое краткосрочное исследование были включены 77 человек с пневмонией, вызванной НКИ, и патологией сердца; из них 59 человек получали в качестве метаболической поддержки Милдронат, в то время как у 18 пациентов применялась только стандартная терапия. Помимо стандартных исследований у пациентов оценивали уровни С-реактивного белка (СРБ), D-димера, креатинина,

лактатдегидрогеназы на 1-й день госпитализации и при выписке. Оценивались сроки госпитализации, динамика симптомов ССЗ по шкале оценки клинического состояния больного с ХСН (ШОКС), выраженность астении — по шкале MFI-20, качество жизни — по шкале EQ-5D. Наряду с сокращением сроков госпитализации в группе больных, получавших Милдронат, по сравнению с контрольной группой отмечено достоверное снижение уровней СРБ и D-димера к моменту выписки, а через 3 мес у этих больных отмечалось значительное улучшение качества жизни ($p \leq 0,01$), снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС ($p \leq 0,01$), а также проявлений астении ($p \leq 0,01$). Даже спустя полтора месяца по окончании терапии выраженность астении в группе Милдроната была на 31,4% меньше, чем в контрольной группе. По мнению авторов исследования, применение препарата Милдронат у пациентов с хроническими ССЗ и присоединившейся НКИ можно считать оптимальной терапевтической стратегией, не только влияющей на улучшение показателей сердечно-сосудистой системы, но и обеспечивающей уменьшение выраженности постинфекционной астении. Важно отметить, что мелдоний оказывает иммуномодулирующее действие на клеточный (повышая суммарные значения Т-системы и соотношение Т-хелперной и Т-супрессорной популяций) и гуморальный иммунитет (влияя на уровни IgM, IgA и IgG, циркулирующих комплексов) [33-34], что является дополнительным основанием для включения Милдроната в комплексную терапию пациентов с постинфекционным АС в условиях пандемии.

Клинический пример 1

Больная 36 лет, госпитализирована с жалобами на повышение температуры до 39,8 °С, слабость, утомляемость, кашель с трудноотделяемой мокротой, чувство нехватки воздуха. Общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы обычной окраски и влажности, отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Сатурация кислорода (SpO_2) — 94%. Артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. в положении лежа, 95/60 мм рт. ст. — в положении сидя. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 110 уд./мин. По внутренним органам — без особенностей.

Клинический анализ крови: гемоглобин — 114, эритроциты — 3,77 (умеренный анизоцитоз), тромбоциты — 222, лейкоциты — 6,4, СОЭ — 34, гематокрит — 34,4. В биохимическом анализе крови отмечено повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 688 ед/л; СРБ — 66 мг/л; прокальцитонин — 0,069 нг/мл, без особенностей. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) в день госпитализации: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии вирусной этиологии, КТЗ (объем поражения справа — 25%, слева — 60%). Электрокардиография (ЭКГ): интервал PQ — 0,16 с, длительность QRS — 0,09 с, интервал QT — 0,28 с. Заключение — синусовая тахикардия, ЧСС — 110 уд./мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2. Сопутствующий диагноз: анемия легкой степени. Проводилась терапия: витамины группы В, аскорбиновая кислота, дексаметазон (8 мг/сутки), бромгексин, Лазолван (ингаляции), Прадакса (150 мг/сутки), инсуффляция кислорода под давлением через маску.

Были отмечены положительный эффект в виде нормализации температуры и положительной динамики данных КТ ОГК (объем поражения справа до 10%, слева — 25%, регрессия зон консолидации, КТ1), нормализация уровня D-димера, снижение уровня СРБ до 25 мг/л. На 9-й день пациентка была выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией соблюдения режима самоизоляции, продолжение терапии пероральными антикоагулянтами, поливитаминами, омепразолом в течение двух недель. После выписки сохранялась повышенная утомляемость, слабость, чувство нехватки воздуха при незначительной физической нагрузке. К терапии был добавлен мельдоний (Милдронат) по 500 мг 2 раза в день в течение 1 месяца. В результате вышеуказанные жалобы практически исчезли, пациентка вернулась к работе и отмечала после приема Милдроната прилив энергии.

Клинический пример 2

Мужчина 75 лет, госпитализирован на 5-й день заболевания, начавшегося с повышения температуры до 38,5 °С, сопровождавшегося кашлем с небольшим количеством мокроты, выраженной общей слабостью с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19». По данным КТ ОГК двусторонняя полисегментарная пневмония, среднетяжелое течение, поражение легких 25%. В анамнезе — артериальная гипертония.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, кожные покровы обычного цвета и влажности, лимфоузлы не увеличены, периферических отеков нет. В легких жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы с обеих сторон, частота дыхательных движений — 24 в 1 мин. Сатурация кислорода — 92%, в связи с чем начата кислородотерапия (5 л/мин в пром-позиции), через несколько дней сатурация 95-98% при дыхании атмосферным воздухом. АД — 120/70 мм рт. ст. Клинический анализ крови: гемоглобин — 153 г/л, эритроциты — $5,4 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $150 \times 10^9/л$, лейкоциты — $4,6 \times 10^9/л$, СОЭ — 22 мм/час. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза — 53 ЕД/л, ЛДГ — 438 ЕД/л, креатинин — 138 мкмоль/л. Антитела к вирусу гепатита С HbsAg выявлены.

Проводилась терапия Коронавирусом, дексаметазоном (24 мг/сутки), парацетамолом, надропарином кальция, Ксарелто (10 мг/сутки), омепразолом (20 мг/сутки). После консультации кардиолога были добавлены эналаприл (5 мг/сутки), бисопролол (2,5 мг/сутки) с положительным эффектом. Однако после выписки сохранялись выраженная слабость, одышка, появились отеки голеней. По окончании карантина обратился в поликлинику, было проведено обследование. ЭКГ: ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево, очаговые изменения миокарда переднеперегородочной локализации (отсутствует нарастание амплитуды зубца R в отведениях VI-V4), гипертрофия левого желудочка. ЭхоКГ: дилатация левого предсердия, небольшая гипертрофия миокарда левого желудочка, гипокинезия переднеперегородочной области. Нарушение диастолической и систолической функции выброса — 49% по Симпсону. Общий анализ крови — без патологии; биохимический анализ крови: D-димер — 316 нг/мл FEU, креатинкиназа МВ — 2,9 нг/мл, тропонин I — 56,8 нг/мл, пронатрийуретический N-концевой пептид В-типа — 892 пг/мл, глюкоза — 5,38 ммоль/л, креатинин — 86,7 мкмоль/л, СКФ — 59,75 мл/мин/1,37 м². Пациент был очень удивлен известием о перенесенном ранее инфаркте миокарда,

о чем свидетельствуют рубцовые изменения миокарда на ЭКГ в переднеперегородочной области и зона гипокинезии в области перегородки. Кардиолог поликлиники рекомендовал продолжить прием эналаприла и бисопролола, добавил торасемид и спиронолактон, а также розувастатин (40 мг вечером). Буквально через неделю уменьшились одышка и отеки, но оставалась выраженная слабость. К лечению добавлен Милдронат по 500 мг 2 раза в день на длительное время. Основанием для назначения мельдония у данного пациента является не только постинфекционная астения, но и ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и диагностированная у пациента ХСН. Уже через 2 недели пациент отметил уменьшение слабости и общее улучшение самочувствия.

В настоящее время Милдронат применяется для лечения различных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, улучшения кровоснабжения мозга, а также для повышения физической и умственной работоспособности. Назначение препарата в суточной дозе 1 г при постковидной астении является патогенетически обоснованным, позволит минимизировать отрицательное воздействие НКИ на организм, снизить сроки нетрудоспособности пациентов и улучшить качество их жизни. И, разумеется, актуальна, как никогда, способность Милдроната улучшать состояние иммунитета, а значит — снижать риск заболевания НКИ. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Tenforde M., Kim S., Lindsell C. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States // MMWR. 2020; 69: 993-998.
2. Covid-19-long-term-health-effects. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>. Accessed: 15.03.2021.
3. Marcora S. M., Staiano W., Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans // J Appl Physiol (1985). 2009; 106 (3): 857-864. DOI: 10.1152/jappphysiol.91324.2008.
4. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
5. Калвинш И. Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. Рига: АО Гриндекс, 2002. [Kalvin'sh I. Ya. Mildronate — mechanism of action and prospects for its application. Riga: AO Grindeks, 2002.]
6. Дамброва М., Дайя Д., Лиупинш Э. с соавт. Биохимические механизмы действия Милдроната в условиях ишемического стресса // Врачебное дело. 2004; 2: 68-74. [Dambrova M., Dayya D., Liyepin'sh E. s soavt. Biochemical mechanisms of action of Mildronate under conditions of ischemic stress // Vrachebnoye delo. 2004; 2: 68-74.]
7. Дзерве В. Я. Корректор энергетического метаболизма Милдронат®: взаимосвязь механизмов действия и терапевтических эффектов // Фарматека. 2017; 15 (348): 68-73. [Dzerve V. Ya. Energy metabolism corrector Mildronate®: the relationship

- between the mechanisms of action and therapeutic effects // *Farmateka*. 2017; 15 (348): 68-73.]
8. *Шишкова В. Н.* Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов // *Врач*. 2018; 11: 3-11.
[*Shishkova V. N.* Rational approach to solving cardiometabolic problems in the treatment of comorbid patients // *Vrach*. 2018; 11: 3-11.]
 9. *Недогода С. В.* Мельдоний как наднозологический препарат // *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 98-102.
[*Nedogoda S. V.* Meldonium as a supra-nosological drug // *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 98-102.]
 10. *Liepinsh E., Konrade I., Skapare E.* et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and carnitine concentrations in healthy volunteers // *J. Pharm. Pharmacol*. 2011; 63 (9): 1195-201.
 11. *Dzerve V.* MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I» // *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47 (10): 544-551.
 12. *Dzerve V., Mathison D., Oganov R.* Mildronate improves exercise tolerance in patients with stable angina pectoris: results of a long-term clinical study // *Seminars on Cardiovascular Medicine*. 2010; 16: 3.
 13. *Сергуенко И. В., Малахов В. В., Наумов В. Г.* Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения // *Атмосфера. Кардиология. Практические рекомендации*. 2005; 2: 43-45.
[*Sergiyenko I. V., Malakhov V. V., Naumov V. G.* Antianginal and anti-ischemic efficacy of Mildronate in the complex treatment of patients with coronary artery disease with stable exertional angina // *Atmosfera. Kardiologiya. Prakticheskiye rekomendatsii*. 2005; 2: 43-45.]
 14. *Сергуенко И. В., Кухарчук В. В., Габрусенко С. А.* с соавт. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3: 10-14.
[*Sergiyenko I. V., Kukharchuk V. V., Gabrusenko S. A.* s soavt. Evaluation of the effect of combined therapy with mildronate on the lipid spectrum, inflammatory factors and endothelial function in patients with coronary heart disease // *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 3: 10-14.]
 15. *Михин В. П., Чернятина М. А., Панченко Г. В.* и др. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома // *Кардиология*. 2014; 11: 11-19.
[*Mixin V. P., Chernyatina M. A., Panchenko G. V.* i dr. Efficiency of meldonium in the complex therapy of acute coronary syndrome // *Kardiologiya*. 2014; 11: 11-19.]
 16. *Нечаева Г. И., Желтикова Е. Н.* Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде // *Кардиология*. 2015; 55: 8, 35-42.
[*Nechayeva G. I., Zheltikova Ye. N.* Effects of meldonium in the early post-infarction period // *Kardiologiya*. 2015; 55: 8, 35-42.]
 17. *Лямина Н. П., Котельникова Е. В., Карпова Э. С.* и др. Кардиопротективные возможности препарата мельдоний при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда // *Кардиология*. 2014; 7: 60-519.
[*Lyamina N. P., Kotelnikova Ye. V., Karpova E. S.* i dr. Cardioprotective potential of meldonium in secondary prevention after percutaneous coronary interventions in patients with documented myocardial ischemia. // *Kardiologiya*. 2014; 7: 60-519.]
 18. *Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В.* и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2000; 6: 65-74.
[*Karpov R. S., Koshel'skaya O. A., Vrublevskiy A. V.* i dr. Clinical efficacy and safety of mildronate in the treatment of chronic heart failure in patients with coronary heart disease // *Kardiologiya*. 2000; 6: 65-74.]
 19. *Недошивин А. О., Кутузова А. Э., Перепеч Н. Б.* Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // *Клин. мед.* 1999; 3 (77): 41-43.
[*Nedoshivin A. O., Kutuzova A. E., Perepech N. B.* The use of mildronate in the complex therapy of chronic heart failure // *Klin. med*. 1999; 3 (77): 41-43.]
 20. *Недошивин А. О., Петрова Н. Н., Кутузова А. Э.* и др. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // *Тер. архив*. 1999; 8 (71): 10-12.
[*Nedoshivin A. O., Petrova N. N., Kutuzova A. E.* i dr. Quality of life in patients with chronic heart failure. The effect of treatment with mildronate // *Ter. arkhiv*. 1999; 8 (71): 10-12.]
 21. *Недошивин А. О., Кутузова А. Э., Иванова С. Л.* и др. Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с сердечной недостаточностью // *Проблемы реабилитации*. 2001; 1: 83-86.
[*Nedoshivin A. O., Kutuzova A. E., Ivanova S. L.* i dr. Influence of mildronate therapy on the effectiveness of physical training at the stationary stage of rehabilitation of patients with heart failure // *Problemy reabilitatsii*. 2001; 1: 83-86]
 22. *Гимоян Л. Г., Силванян Г. Г.* Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // *РМЖ*. 2017; 21: 1518-1524.
[*Gimoyan L. G., Silvanyan G. G.* The use of mildronate in the treatment of cognitive impairment in vascular dementia // *RMJ*. 2017; 21: 1518-1524.]
 23. *Танашян М. М., Максимова М. Ю., Шабалина А. А.* и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020; 120 (10): 14-21.
[*Tanashyan M. M., Maksimova M. Yu., Shabalina A. A.* i dr. Chronic forms of cerebral circulation disorders and neuroprotection: clinical efficacy of meldonium (Mildronate) // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii* im. S. S. Korsakova. 2020; 120 (10): 14-21.]
 24. *Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В.* и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 11 (5): 33-38.
[*Nedogoda S. V., Statsenko M. Ye., Turkina S. V.* i dr. Influence of mildronate therapy on cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension // *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2012; 11 (5): 33-38.]
 25. *Zhu Y., Zhang G., Zhao J.* et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial // *Clin Drug Investig*. 2013; 33 (10): 755-760.
 26. *Котов С. В., Исакова Е. В., Волченкова Т. В.* и др. Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта // *Альманах клинической медицины*. 2015; 39: 75-80.
[*Kotov S. V., Isakova Ye. V., Volchenkova T. V.* i dr. The effectiveness of meldonium in the acute period of ischemic stroke // *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015; 39: 75-80.]
 27. *Шишкова В., Зотова Л., Малюкова Н.* Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией // *Врач*. 2018; 29 (6): 39-44.

- [Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of improving the effectiveness of early complex rehabilitation in patients with post-stroke aphasia. // Vrach. 2018; 29 (6): 39-44.]
28. Dzerve V., Matzone D., et al. Partial inhibition of fatty acid oxidation increases exercise tolerance in patients with peripheral artery diseases: a study of Mildronate. 2011.
29. Liepinsh E., Vilskersts R., Zveiniece L., et al. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats // Br J Pharmacol. 2009. 157 (8): 1549-1556.
30. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // Росс. кард. журнал. 2010; 2 (82): 45-51.
[Statsenko M. Ye., Turkina S. V., Belenkova i dr. Influence of mildronate as a part of combined therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate and lipid metabolism and indicators of oxidative stress // Rosc. kard. zhurnal. 2010; 2 (82): 45-51.]
31. Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. с соавт. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможность коррекции астении мельдонием // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1): 25-30.
[Statsenko M. Ye., Nedogoda S. V., Turkina S. V. s soavt. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: the possibility of correcting asthenia with meldonium // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2013; 9 (1): 25-30.]
32. Верткин А. Л., Шишкова В. Н., Сычева А. С. и др. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции // Терапия. 2020; 7 (41): 68-76.
[Vertkin A. L., Shishkova V. N., Sycheva A. S. i dr. Possibilities of metabolic support in coronavirus infection // Terapiya. 2020; 7 (41): 68-76.]
33. Старченко А. А., Хилько В. А., Гайдар Б. В. с соавт. Особенности адаптационных реакций иммунной системы организма после операций по поводу сосудистых аномалий // Ж. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. 1995; 4: 13-16.
[Starchenko A. A., Khil'ko V. A., Gaydar B. V. s soavt. Features of adaptive reactions of the body's immune system after operations for vascular anomalies // Zh. «Voprosy neyrokhirurgii» im. N. N. Burdenko. 1995; 4: 13-16.]
34. Горетая М. О. Иммуномодулирующая эффективность мексикора и милдроната при эссенциальной артериальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование). Автореферат дисс. ... к. мед. наук. Курск, 2007.
[Goretaya M. O. Immunomodulatory efficacy of mexicor and mildronate in essential arterial hypertension (clinical and experimental study). Avtoreferat diss. ... k. med. nauk. Kursk, 2007.]

Сведения об авторах:

Барышникова Галина Анатольевна; д.м.н, профессор кафедры семейной медицины и терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна, д.м.н, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины и терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного

профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; s.chorbinskaya@mail.ru

Зими́на Татьяна Альбертовна, к.м.н., доцент, кафедра фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 34050, Россия, Томск, Московский тракт, 21; zimina@mail.ru

Степанова Ирина Ираклиевна, к.м.н., доцент кафедры семейной медицины и терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; irirstep@mail.ru

Кудрявцева Наталья Александровна, ассистент кафедры семейной медицины и терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; natalya_kudryavtseva@inbox.ru

Information about the authors:

Galina A. Baryshnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Family Medicine and Therapy at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; bargalan@mail.ru

Svetlana A. Chorbinskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Family Medicine and Therapy at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; s.chorbinskaya@mail.ru

Tatiana A. Zimina, MD, Associate Professor of the Department of Pharmacology at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 34050, Russia; e_zimina@mail.ru

Irina I. Stepanova, MD, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Therapy at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; irirstep@mail.ru
Nataliya A. Kudryavtseva, Assistant of the Department of Family Medicine and Therapy at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; natalya_kudryavtseva@inbox.ru

Поступила/Received 27.02.2022

Принята в печать/Accepted 01.03.2022

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014. **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ®. **МНН:** мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коверская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

Реклама ©Grindex, 2022



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Анализ развития гипоксии плода как частого осложнения беременности и родов

Е. В. Семелева, ORCID: 0000-0001-6692-4968, shtanina37@mail.ru

О. А. Смирнова, ORCID: 0000-0002-0153-3605, oa-smirnova@mail.ru

Е. А. Миронова, ORCID: 0000-0003-4283-4612, shtanina37@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Медицинский институт; 430005, Россия, Саранск, Большевикская ул., 68

Резюме. Из-за недостаточного снабжения кислородом плода, которое называют гипоксией, в его организме происходят неблагоприятные изменения. В общем количестве родов она составляет 10,5%. Гипоксия плода не относится к самостоятельным заболеваниям. Она является следствием разнообразных патологических процессов в организме матери, плода и в плаценте. Здоровье ребенка формируется еще во время его внутриутробного развития, в этой связи гипоксия плода на современном этапе является важным медико-социальным вопросом, так как связана непосредственно с уровнем здоровья населения. В статье проведен анализ основных факторов, способствующих возникновению гипоксии во время беременности и родов. Это могут быть заболевания матери, такие как сердечно-сосудистые и легочные, анемия, интоксикация и другие. Это могут быть и нарушения плодово-плацентарного кровотока — гестозы, перенашивание плода, риск преждевременных родов, патологии плаценты и пуповины, различные аномалии родовой деятельности. Исследования проводились на базе ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом. Проанализированы случаи развития гипоксии плода, исходы беременностей и родов у женщин с гипоксией плода. Целью исследования было изучение факторов, влияющих на развитие гипоксии плода во время беременности и в родах с целью определения приоритетных профилактических мероприятий по предупреждению данной патологии в условиях города Арзамаса и Арзамасского района. Ретроспективно были проанализированы 821 история родов — формы № 096/у за период 2017-2019 гг., отчетные данные по ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом. На основании полученных результатов с целью снижения случаев гипоксии плода необходимо улучшить качество оздоровления населения на прегравидарном этапе, выделять женщин с осложненным акушерским анамнезом в группы повышенного риска, при ухудшении состояния и перед родами госпитализировать женщин с патологией в соответствующие отделения, проводить психопрофилактическую подготовку беременных к родам, в законодательном порядке запретить работу на вредном производстве, организовать физкультурные паузы для женщин, работа которых связана с гиподинамией.

Ключевые слова: беременность, патология, гипоксия, плод, здоровье, профилактика.

Для цитирования: Семелева Е. В., Смирнова О. А., Миронова Е. А. Анализ развития гипоксии плода как частого осложнения беременности и родов // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 88-93. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.014

Analysis of development of fetal hypoxia as a common complication of pregnancy and labor

Elena V. Semeleva, ORCID: 0000-0001-6692-4968, shtanina37@mail.ru

Oksana A. Smirnova, ORCID: 0000-0002-0153-3605, oa-smirnova@mail.ru

Ekaterina A. Mironova, ORCID: 0000-0003-4283-4612, shtanina37@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education National Research Mordovia State University, Medical Institute; 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russia

Abstract. Due to insufficient oxygen supply to the fetus, which is called hypoxia, adverse changes occur in its body. In the total number of births, it is 10,5%. Fetal hypoxia is not an independent disease. It is a consequence of various pathological processes in the body of the mother, fetus and in the placenta. The health of a child is formed even during his intrauterine development, in this regard, fetal hypoxia at the present stage is an important medical and social issue, since it is directly related to the level of health of the population. The article analyzes the main factors contributing to the occurrence of hypoxia during pregnancy and childbirth. These can be diseases of the mother, such as: cardiovascular and pulmonary diseases, anemia, intoxication and others. It can also be a violation of the fetal-placental blood flow: gestosis, fetal prolongation, the risk of premature birth, pathology of the placenta and umbilical cord, various abnormalities of labor. The research was carried out on the basis of the Arzamas Maternity Hospital. Cases of development of fetal hypoxia, outcomes of pregnancies

and childbirth in women with fetal hypoxia were analyzed. The aim of the study was to study the factors influencing the development of fetal hypoxia during pregnancy and childbirth in order to determine priority preventive measures to prevent this pathology in the city of Arzamas and Arzamas region. Retrospectively, 821 birth histories were analyzed — form No. 096/y, for the period 2017-2019, reporting data for the Arzamas maternity hospital. Based on the results obtained, in order to reduce fetal hypoxia, it is necessary to improve the quality of health improvement of the population at the pregravid stage, to allocate women with a complicated obstetric history to high-risk groups, to hospitalize women with pathology in the appropriate departments when their condition worsens and before childbirth. It is necessary to carry out psychoprophylactic preparation of pregnant women for childbirth, prohibit the work of women in hazardous work by law, organize physical culture breaks for women whose work is associated with physical inactivity.

Keywords: Pregnancy, pathology, hypoxia, fetus, health, prevention.

For citation: Semeleva E. V., Smirnova O. A., Mironova E. A. Analysis of development of fetal hypoxia as a common complication of pregnancy and labor // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 88-93. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.014

Аntenатальная охрана плода — одна из наиболее актуальных задач перинатологии, тесно связанная со снижением перинатальной заболеваемости и смертности, в структуре которых гипоксия плода занимает ведущее место.

Гипоксия плода отмечается в 10,5% случаев (от общего числа родов), и этот показатель не имеет тенденции к снижению. Она является причиной 30-80% случаев повреждений центральной нервной системы (ЦНС) у плода и новорожденного, которые в свою очередь приводят к различным нарушениям соматического и нервно-психического развития детей, а также к тяжелым последствиям для других органов не только в перинатальном периоде, но и в дальнейшей жизни ребенка [1].

Гипоксия плода на современном этапе является важным медико-социальным вопросом, так как связана непосредственно с уровнем здоровья населения. Сохранение человеческих ресурсов — важнейшая задача государства. Здоровье ребенка формируется еще во время его внутриутробного развития. В связи с этим Минздравом России был принят Приказ от 7 ноября 2012 г. N 588н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гипоксии плода, недостаточном росте плода, других плацентарных нарушениях».

Показатели перинатальной смертности являются отображением качества работы акушера, поэтому для достижения оптимальных результатов очень важно владеть ранней диагностикой и лечением гипоксии плода, что, в свою очередь, является профилактикой такого грозного осложнения, как асфиксия новорожденного [2]. Кроме того, умение оказать быструю квалифицированную помощь при асфиксии новорожденного — один из основных путей снижения показателей перинатальной смертности. Кардиотокография, доплерометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ), определение кислотно-основного состояния и газового состава крови способствуют верификации диагноза [3]. Однако для проведения своевременной диагностики и выявления заболевания необходимо знать причины развития данного состояния [4].

Исследования проводились на базе ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом. Проанализированы случаи развития гипоксии плода, исходы беременностей и родов у женщин с гипоксией плода.

Целью данного исследования было изучение факторов, влияющих на развитие гипоксии плода во время беременности и в родах с целью определения приоритетных профилактических мероприятий по предупреждению данной патологии в условиях города Арзамаса и Арзамасского района.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно были проанализированы 821 история родов — формы № 096/у за 2017-2019 гг., отчетные данные по ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом. Вся анализируемая медицинская документация содержала предварительное согласие пациенток на обработку данных.

Критерий включения в исследование — диагноз «острая или хроническая гипоксия плода». Статистический анализ полученных данных проводили при помощи стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы Microsoft Office Excel 2013 и Statistica 6.0. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим $p < 0,05$. В группу конт-роля вошли 240 историй родов (формы № 096/у), протекавших без гипоксии плода.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования была проанализирована динамика количества родов по данным ГБУЗ НО «Арзамасский родильный дом» за 2017-2019 гг. Количество родов, зарегистрированных в родильном доме по городу Арзамасу и Арзамасскому району Нижегородской области за 2017-2019 гг., представлено на рис. 1.

Наглядно видно, что на территории Арзамаса и Арзамасского района количество родов за последние 3 года снизилось на 601 эпизод. Уменьшение количества родов можно объяснить открытием областного перинатального центра, где с учетом маршрутизации родоразрешаются женщины высокой группы риска, и в целом снижением показателей рождаемости.

Среди общего количества родов за 2017-2019 гг. было выявлено 607 случаев родов с хронической и 190 — с острой гипоксией плода (рис. 2). В период с 2017 по 2019 г. хроническая гипоксия плода не имела тенденции к снижению (7,7-8,3%), снижение количества родов с острой гипоксией плода незначительно (2,8-2,3%). Это подтверждает серьезность проблемы, так как



Рис. 1. Динамика количества родов за 2017-2019 годы [данные получены авторами] / Dynamics of the number of births in 2017-2019 [data obtained by the authors]



Рис. 2. Соотношение общего количества родов к числу родов с хронической и острой гипоксией плода за 2017-2019 годы (в %) [данные получены авторами] / The ratio of the total number of births to the number of births with chronic and acute fetal hypoxia in 2017 -2019 (%) [data obtained by the authors]

гипоксия плода является причиной младенческой заболеваемости, инвалидизации и перинатальных потерь. Кроме того, лечение гипоксии плода является затратным, что экономически невыгодно для государства.

Несмотря на снижение количества родов в Арзамасе и Арзамасском районе в абсолютных цифрах, процентное соотношение числа острых и хронических гипоксий не уменьшается, а имеет тенденцию к росту. Рост случаев хронической внутриутробной гипоксии плода можно объяснить повышением распространенности внутриутробных инфекций (из-за раннего начала половой жизни) и ухудшением исходного состояния здоровья беременной женщины – повышение эндокринной патологии, патологии сердечно-сосудистой системы и т. д. [5].

Далее проводился анализ наиболее частых экстрагенитальных сопутствующих заболеваний среди женщин с диагнозом «гипоксия плода» по данным ГБУЗ НО «Арзамасский родильный дом» (табл. 1).

При анализе частоты и структуры экстрагенитальных заболеваний выявлено, что матери новорожденных с гипоксическими

поражениями ЦНС чаще ($p < 0,05$) страдали заболеваниями кроветворной (47%) и сердечно-сосудистой системы (14%) по сравнению с женщинами 2-й группы (18% и 8% соответственно).

Сравнительная оценка течения беременности у пациенток двух групп (2019 г.) продемонстрировала, что угроза прерывания беременности (40% и 12%), в том числе начиная с I триместра (23 и 5%), гестозы средней степени тяжести (25,4% и 3,1%) и клинические проявления острой респираторной вирусно-бактериальной инфекции (38,1% и 12%) чаще выявлялись у женщин, чьи новорожденные дети имели поражение ЦНС гипоксического генеза ($p < 0,05$) [6].

Далее коллективом авторов проводился анализ зависимости частоты развития гипоксии плода от возраста матери. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что пиковая частота развития гипоксии плода приходится на возраст 35-45 лет и составляет наибольший процент из всех случаев развития гипоксии плода – 59% ($p < 0,05$) по данным 2019 г. У женщин этой группы в анамнезе присутствуют аборт, воспалительные заболевания половой системы, а также зарегистрирован высокий уровень экстрагенитальной патологии (табл. 2).

Значительный вклад в статистику случаев гипоксии плода вносит возраст матери до 20 лет (22-35%), так как чаще всего в этом возрасте беременность не запланирована, многие женщины больны инфекциями, передающимися половым путем, прегравидарная подготовка не проводится. Кроме того, определенную роль у женщин данного возраста играют стрессовое состояние, психоэмоциональное перенапряжение, гормональные нарушения, недостаточная адаптация к беременности. В связи с этим необходимо проводить просветительскую работу среди молодежи по сохранению репродуктивного здоровья, психопрофилактическую подготовку беременных к родам, выделять первородящих женщин в группы повышенного риска, проводить профилактические мероприятия по предупреждению развития гипоксии плода у данного контингента женщин [7].

Кроме того, проведен анализ зависимости частоты развития гипоксии плода от профессии матери по данным ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом. Исходя из результатов, представленных в табл. 3, оказалось, что чаще всего ($p < 0,05$) гипоксия развивается у женщин, чья профессия связана с вредным производством (37-40%). Это объясняется тем, что производствен-

Таблица 1

Зависимость частоты развития гипоксии плода от экстрагенитальных заболеваний матери по данным ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом за 2017-2019 гг. [таблица составлена авторами] / Dependence of the incidence of fetal hypoxia on extragenital diseases of the mother according to the data of the Arzamas Maternity Hospital for 2017-2019 [table compiled by the authors]

Экстрагенитальная патология	Годы			
	2017	2018	2019	
	Роды с гипоксией плода (n = 281)	Роды с гипоксией плода (n = 282)	Роды с гипоксией плода (n = 234)	Роды без гипоксии плода (n = 240)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	56 (19%)	45 (16%)	33 (14%)*	21 (8%)
Заболевания системы кроветворения	112 (40%)	130 (46%)	110 (47%)*	37 (18%)
Заболевания почек	14 (5%)	17 (6%)	16 (7%)	7 (3%)
Эндокринные заболевания	12 (4%)	20 (7%)	21 (9%)	15 (6%)
Без экстрагенитальных патологий	87 (31%)	70 (25 %)	54 (23%)	156 (65%)

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе (роды без гипоксии плода).

Таблица 2

Зависимость частоты развития гипоксии плода от возраста матери по данным ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом за 2017-2019 годы [таблица составлена авторами] / Dependence of the incidence of fetal hypoxia on the mother's age according to the data of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arzamas Maternity Hospital for 2017-2019 [table compiled by the authors]

Возраст женщин	Годы		
	2017	2018	2019
До 20 лет	97 (35%)	68 (24%)	52 (22%)
20-35 лет	44 (15%)	58 (21%)	44 (19%)
35-45 лет	140 (50%)	156 (55%)	138 (59%)*

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе (роды без гипоксии плода).

Таблица 3

Зависимость частоты развития гипоксии плода от профессии матери по данным ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом за 2017-2019 годы [таблица составлена авторами] / Dependence of the incidence of fetal hypoxia on the mother's profession according to the data of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arzamas Maternity Hospital for 2017-2019 [table compiled by the authors]

Профессия	Годы		
	2017	2018	2019
Домохозяйки	39 (14%)	31 (11%)	28 (12%)
Профессия, связанная с умственным трудом	90 (32%)	96 (34%)	73 (31%)
Профессия, связанная с физической нагрузкой	45 (16%)	51 (18%)	40 (17%)
Вредное производство	107 (38%)	104 (37%)	93 (40%)*

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе (роды без гипоксии плода).

ные вредности негативно сказываются на исходном состоянии здоровья матери и неблагоприятно влияют на процесс зачатия и развитие эмбриона уже на ранних стадиях. На втором месте по распространенности гипоксии плода находятся женщины, чья профессия связана с умственным трудом (31-34%). Такие профессии часто связаны со стрессами, приводящими к сосудистому спазму, что также может стать причиной гипоксии плода. Кроме того, работники умственного труда ведут неактивный образ жизни, часто находятся в помещениях с большим количеством сотрудников, что обуславливает нехватку кислорода и в свою очередь может вызывать гипоксию плода.

Изучалось наличие таких факторов риска, как употребление алкоголя и курение женщин с диагнозом «гипоксия плода». В результате выяснилось, что число употребляющих алкоголь уменьшилось с 18% в 2017 г. до 14% в 2019 г. ($p < 0,01$). Количество женщин, курящих до наступления и во время беременности, в течение 3 лет оставалось приблизительно на одном уровне – 22-24% (табл. 4).

Курение негативно действует на состояние периферического кровообращения у беременных женщин и способствует сокращению респираторных движений плода. Под влиянием алкоголя в плаценте происходят значительные изменения, в результате которых нарушается фетоплацентарный обмен веществ, что приводит к гипоксии плода. Чтобы снизить распространенность вредных привычек у беременных, необходимо организовывать

школы здоровья для студентов сузов, вузов и школьников старших классов, проводить беседы о влиянии вредных факторов на развитие плода и лектории с показом фильмов.

Проанализирована частота развития гипоксии плода в зависимости от осложнений беременности в динамике. Исходя из данных, представленных в табл. 5, можно сделать вывод, что наиболее частым осложнением беременности, приводящим к гипоксии плода, является гестоз (38-42%) ($p < 0,05$).

Изучено развитие острой гипоксии плода в зависимости от осложнений течения родов (табл. 6). Наиболее часто острая гипоксия в родах развивается вследствие слабости родовой деятельности (29-34% случаев) и дискоординации родовой деятельности (33-36%) ($p < 0,05$).

Слабость родовой деятельности приводит к затяжным родам и, как следствие, может способствовать инфицированию плода и родовых путей роженицы, гипоксии плода и его гибели. Поэтому необходимо проводить санацию влагалища перед родами и подготовку родовых путей, вести роды под кардиомониторным контролем, проводить профилактику гипоксии плода каждые 3-4 часа (инъекции глюкозы, витаминов В₁, В₆, С, натрия оксидобутирата, препаратов кальция, вдыхание кислорода).

Таблица 4

Наличие факторов риска у женщин с диагнозом «гипоксия плода» по данным ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом за 2017-2019 годы [таблица составлена авторами] / The presence of risk factors in women diagnosed with fetal hypoxia according to the data of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arzamas Maternity Hospital for 2017-2019 [table compiled by the authors]

Факторы риска	Годы		
	2017	2018	2019
Не курят, не употребляют алкоголь	169 (60%)	170 (60%)	150 (64%)
Употребляют алкоголь	51 (18%)	45 (16%)	33 (14%)*
Курят	61 (22%)	67 (24%)	52 (22%)*

Примечание. * $p < 0,01$ по отношению ко 2-й группе (роды без гипоксии плода).

Таблица 5

Зависимость частоты развития гипоксии плода от осложнений беременности по данным ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом за 2017-2019 годы [таблица составлена авторами] / Dependence of the incidence of fetal hypoxia on pregnancy complications according to the data of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arzamas Maternity Hospital for 2017-2019 [table compiled by the authors]

Осложнение беременности	Годы		
	2017	2018	2019
Общее количество случаев гипоксии плода	281 (100%)	288 (100%)	234 (100%)
Фетоплацентарная недостаточность	49(17%)	58 (20%)	49 (21%)*
Гестоз	108 (38%)	119 (42%)	93 (40%)*
Предлежание плаценты	6 (2%)	3 (1%)	4 (2%)
Угроза прерывания беременности	88 (32%)	87 (30%)	66 (28%)
Без осложнений	31 (11%)	21 (7%)	22 (9%)

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе (роды без гипоксии плода), 2019 г.

Таблица 6

Зависимость частоты развития острой гипоксии плода от осложнений течения родов по данным ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом за 2017-2019 годы [таблица составлена авторами] / Dependence of the incidence of acute fetal hypoxia on complications of the course of labor according to the data of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arzamas Maternity Hospital for 2017-2019 [table compiled by the authors]

Осложнения течения родов	Годы			
	2017	2018	2019	
	Роды с острой гипоксией плода (n = 76)	Роды с острой гипоксией плода (n = 63)	Роды с острой гипоксией плода (n = 51)	Роды без острой гипоксии плода (n = 50)
Роды, осложненные патологией пуповины	8 (10%)	6 (8%)	4 (9%)	9 (18%)
Дискоординация родовой деятельности	21 (28%)	23 (36%)	17 (33%)*	11 (22%)
Слабость родовой деятельности	26 (34%)	18 (29%)	16 (31%)*	8 (16%)
Преждевременная отслойка плаценты	8 (11%)	9 (14%)	6 (12%)	7 (14%)
Стремительные роды	6 (8%)	4 (7%)	4 (8%)	9 (18%)
Безводный период более 12 часов	7 (9%)	3 (6%)	4 (7%)	6 (12%)

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению ко 2-й группе (роды без гипоксии плода), 2019 г.

Кроме того, необходимо проводить психопрофилактическую подготовку беременных к родам, взять на особый учет всех беременных, у которых можно ожидать возникновения аномалий родовой деятельности, своевременно диагностировать и лечить осложнения беременности и сопутствующие заболевания.

Далее проводилось исследование соотношения числа кесаревых сечений по поводу острой гипоксии плода к общему числу родов, осложненных гипоксией плода, по данным ГБУЗ НО Арзамасский родильный дом в динамике трех лет (рис. 3).

Анализируя диаграмму, можно увидеть, что число кесаревых сечений по поводу гипоксии снижается незначительно, составляя в 2017 г. — 71 случай (25%); 2018 г. — 54 случая (20%); 2019 г. — 57 случаев (21%). Для сохранения репродуктивного здоровья женщины и жизни ребенка при развитии острой гипоксии необходимо родоразрешать беременную экстренно оперативным

путем. Кесарево сечение по поводу гипоксии плода, в сравнении с родами через естественные пути, требует высоких экономических затрат, приводит к длительной потере трудоспособности, иногда к инвалидности или даже смерти женщины.

Выводы и заключение

По проведенному исследованию на базе женской консультации по городу Арзамасу и Арзамасскому району Нижегородской области за 2017-2019 гг. были сделаны следующие выводы:

- зарегистрировано 810 (10,9%) случаев развития гипоксии плода на 7405 родов за 2017-2019 гг., и этот показатель не имеет тенденции к снижению;
- наибольшая частота случаев гипоксии плода приходится на возраст старше 35 лет;
- профессии, связанные с вредным производством и нервно-психическим напряжением, неблагоприятно влияют на течение беременности и могут увеличивать риск развития гипоксии плода;
- имеется связь между наличием факторов риска у матери и развитием гипоксии плода во время беременности;
- среди выявленных экстрагенитальных заболеваний у женщин с гипоксией плода преобладает патология кровеносной и сердечно-сосудистой систем;
- имеется связь между осложнениями беременности и развитием гипоксии плода. В 73% случаев при диагнозе «гипоксия плода» беременность имеет осложнения;
- причиной острой гипоксии плода во время родов чаще всего являются аномалии родовой деятельности;
- кесарево сечение проводится в 20-25% случаев развития острой гипоксии плода.

Увеличение рождаемости населения является приоритетной задачей государства, поэтому в обследование во время беременности необходимо включить скрининговый метод — кардиотокографию с функциональными пробами (стрессовый и не стрессовый тесты), ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, про-

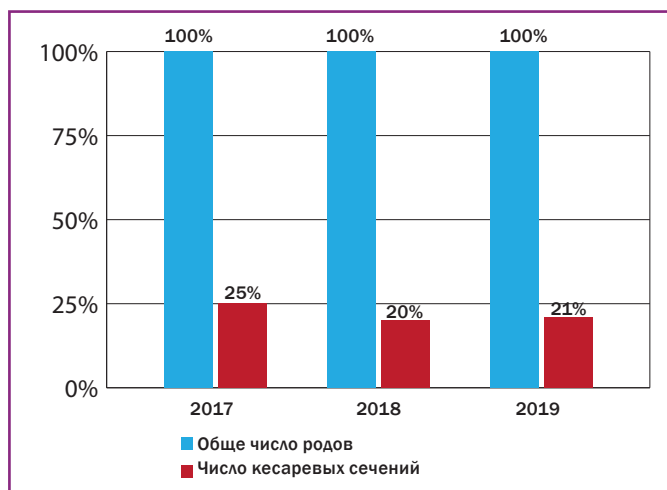


Рис. 3. Соотношение количества кесаревых сечений по поводу гипоксии плода к общему числу родов, осложненных гипоксией плода, за 2017-2019 годы (в %) [данные получены авторами] / The ratio of the number of cesarean sections for fetal hypoxia to the total number of births complicated by fetal hypoxia in 2017-2019 (%) [data obtained by the authors]

водить профилактические мероприятия и просветительскую работу, улучшить качество оказания медицинской помощи беременным [8]. С целью снижения гипоксии плода, возникшей вследствие экстрагенитальной патологии беременности, необходимо улучшить качество оздоровления населения на прегравидарном периоде, выделять женщин в группы повышенного риска по данной патологии, выделять женщин с осложненным акушерским анамнезом в группы повышенного риска, при ухудшении состояния и перед родами госпитализировать женщин с данными патологиями в отделения патологии беременных.

Кроме того, обязательна организация планирования беременности среди женщин, целесообразно зачатие до сорокалетнего возраста. Необходимо проводить психопрофилактическую подготовку беременных к родам, своевременно оформлять отпуск по беременности, исключить психоэмоциональные нагрузки, в законодательном порядке запретить работу женщин на вредном производстве, организовать физкультурные паузы для женщин, работа которых связана с гиподинамией.

Для снижения случаев беременности с гестозом необходимо как можно раньше выявлять факторы, влияющие на его развитие, после 22 недель беременности проводить профилактику респираторного дистресс-синдрома плода у женщин с угрозой развития гестоза, а также своевременное и грамотное родоразрешение женщин, чья беременность осложнилась гестозом.

Учитывая, что экстренное оперативное родоразрешение ведет к большему количеству осложнений, чем плановое, необходимо проводить прегравидарную подготовку, тщательно обследовать женщин во время беременности, выделять беременных в группы повышенного риска, проводить профилактические мероприятия по предупреждению развития данной патологии, своевременно решать вопрос о методе родоразрешения. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Качаева Ю. И., Блинов Д. С., Семелева Е. В. Проблема заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, подросткового населения Ульяновской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014; 1: 114.
[Kachayeva Yu. I., Blinov D. S., Semeleva Ye. V. The problem of the incidence of sexually transmitted infections in the adolescent population of the Ulyanovsk region // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye. 2014; 1: 114.]
2. Ковалева Е. М., Похилько В. И., Соловьева Г. А. Развитие органных дисфункций у новорожденных при асфиксии. СПб: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2017. 136 с.
[Kovaleva Ye. M., Pokhil'ko V. I., Solov'yeva G. A. Development of organ dysfunctions in newborns with asphyxia. SPb: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2017. P. 136.]
3. Alfievic Z., Devane D. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour // Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 5 (31). CD006066.
4. Семелева Е. В., Смирнова О. А. Важность и перспективность работы Центров здоровья // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; S5: 150-151.
[Semeleva Ye. V., Smirnova O. A. The importance and prospects of the work of Health Centers // Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoj statistiki. 2019; S5: 150-151.]
5. Агафонова А. В., Ляпина С. А., Смирнова О. А. Факторы окружающей среды, которые формируют негативные тенденции в состоянии здоровья населения в сборнике: XLIV Огарёвские чтения. Материалы научной конференции: в 3 частях. Отв. за выпуск П. В. Сенин. 2016. С. 139-143.
[Agafonova A. V., Lyapina S. A., Smirnova O. A. Environmental factors that form negative trends in the health status of the population in the collection: XLIV Ogarev readings. Materials of the scientific conference: in 3 parts. Отв. за выпуск П. В. Сенин. 2016. P. 139-143.]
6. Еремينا О. В. Совершенствование диагностики и тактики ведения родов при интранатальной гипоксии плода. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014. 157 с.
[Yeremina O. V. Improvement of diagnostics and tactics of labor management in intrapartum fetal hypoxia. Diss. ... kand. med. nauk. M., 2014. P. 157.]
7. Ремнева О. В., Бельницкая О. А., Кравцова Е. С. и др. Родоразрешение женщин из групп риска. Интранатальная оценка состояния плода (учебно-методическое пособие для врачей интернов и клинических ординаторов). Барнаул: Изд-во ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, 2016. 60 с.
[Remneva O. V., Bel'nitskaya O. A., Kravtsova Ye. S. i dr. Delivery of women from risk groups. Intranatal assessment of the fetus (educational and methodological manual for interns and clinical residents). Barnaul: Izd-vo FGBOU VO AGMU Minzdrava Rossii, 2016. P. 60.]
8. Grivell R. M., Z. Alfievic Z. Antenatal cardiotocography for fetal assessment // Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 1 (9). CD007863.

Сведения об авторах:

Семелева Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Медицинский институт; 430005, Россия, Саранск, Большевикская ул., 68; shtanina37@mail.ru
Смирнова Оксана Александровна, к.м.н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Медицинский институт; 430005, Россия, Саранск, Большевикская ул., 68; oa-smirnova@mail.ru
Миронова Екатерина Андреевна, студентка, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Медицинский институт; 430005, Россия, Саранск, Большевикская ул., 68; shtanina37@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Semeleva, MD, Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy with the Course of Public Health and Health Care at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education National Research Mordovia State University, Medical Institute; 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russia; shtanina37@mail.ru
Oksana A. Smirnova, MD, Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy with the Course of Public Health and Health Care at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education National Research Mordovia State University, Medical Institute; 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russia; oa-smirnova@mail.ru
Ekaterina A. Mironova, student of the at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education National Research Mordovia State University, Medical Institute; 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russia; shtanina37@mail.ru

Поступила/Received 23.03.2021

Принята в печать/Accepted 28.01.2022

Экология эрозии шейки матки женского населения сельской местности Республики Дагестан

У. А. Магомедова, ORCID: 0000-0002-4939-2637, magomedova.dgmu@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

Резюме. Установлено влияние природно-антропогенных эколого-гигиенических факторов в Республике Дагестан на заболеваемость эрозией шейки матки взрослого женского населения, особенно в сельской местности республики. Выявлена степень воздействия на рост заболеваемости эрозией шейки матки различных химических веществ, в том числе ядохимикатов и удобрений. Рассмотрены данные статистики сочетанного влияния соединений на заболеваемость эрозией шейки матки, случаи нейтрализующего эффекта при комбинированном суммарном воздействии. Изучена взаимосвязь распространения эрозии шейки матки среди женского населения сельских районов с интенсивностью использования хлорорганических соединений и азотных удобрений, а также соединений меди, кобальта, углеводородов. Формулируется и обосновывается вывод о том, что имеет место прямая корреляция между интенсификацией и модернизацией сельского хозяйства и ростом заболеваемости женщин указанными заболеваниями. В рамках изучения веществ и соединений, оказывающих влияние на организм женщины, было установлено, что распространенность эрозии шейки матки находится в зависимости от интенсивности и степени воздействия вредных веществ на организм, а наибольший вред в данном случае причиняют кетоны, альдегиды и углеводороды. Отмечается, что именно данные вещества активно применяются в сельском хозяйстве, что оценивается автором статьи исключительно с отрицательной точки зрения. Также в статье акцентируется внимание на том, что нередко данные вещества оказывают отрицательное влияние на организм женщины в совокупности, что только усиливает их негативное влияние. Указано, что, согласно статистике, при суммарном влиянии данных веществ на женский организм уровень заболеваемости не повышается, однако общие данные свидетельствуют об опасности сложившейся ситуации.

Ключевые слова: эрозия шейки матки, заболеваемость, взрослое женское население, агрохимикаты, сельская местность.

Для цитирования: Магомедова У. А. Экология эрозии шейки матки женского населения сельской местности Республики Дагестан // *Лечащий Врач*. 2022; 3 (25): 94-98. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.015

Ecology of cervical erosion of the female population of rural areas of the Republic of Dagestan

Umiyat A. Magomedova, ORCID: 0000-0002-4939-2637, magomedova.dgmu@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Lenin Square, Makhachkala, 367012, Russia

Abstract. The influence of natural and anthropogenic ecological and hygienic factors in the Republic of Dagestan on the incidence of cervical erosion in the adult female population, especially in rural areas of the republic, has been established. The degree of influence on the growth of cervical erosion incidence from exposure to various chemicals, including pesticides and fertilizers, has been revealed. The data of statistics of the combined effects of compounds in the incidence of cervical erosion, cases of the neutralizing effect in the combined total exposure are considered. The relationship between the spread of cervical erosion among the female population of rural areas with the intensity of the use of organochlorine compounds and nitrogen fertilizers, as well as compounds of copper, cobalt, hydrocarbons, has been studied. The conclusion is formulated and substantiated that today there is a direct correlation between the intensification and modernization of agriculture and the increase in the incidence of these diseases in women. As part of the study of substances and compounds that affect the woman's body, it was found that the incidence of cervical erosion among women depends on the intensity and degree of exposure to harmful substances on the body, and the greatest harm in this case is caused by ketones, aldehydes and hydrocarbons. It is noted that it is these substances that are actively used in agriculture, which is assessed by the author of the article exclusively from a negative point of view. The article also focuses on the fact that often these substances have a negative effect on the woman's body in the aggregate, which only enhances their negative impact. It is indicated that according to statistics, with the total effect of these substances on the female body, the incidence rate does not increase, however, general data indicate the danger of the current situation.

Keywords: cervix erosion, morbidity, the adult female population, agricultural chemicals, the countryside.

For citation: Magomedova U. A. Ecology of cervical erosion of the female population of rural areas of the Republic of Dagestan // *Lechaschi Vrach*. 2022; 3 (25): 94-98. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.015

По данным современных исследований ухудшение экологической обстановки в последние годы повлекло стремительный рост случаев различных заболеваний. Отрицательное воздействие окружающей среды негативно сказывается на состоянии здоровья детей и женщин, являющихся наиболее уязвимыми вследствие некоторых физиологических характеристик. Значительную роль в негативном влиянии на здоровье имеет не только экологический компонент, но и интенсификация сельского хозяйства, в процессе которой широко применяются различные химические вещества, накапливающиеся в природе и организме, создавая предпосылки к патологическим изменениям органов и тканей.

Последние исследования свидетельствуют о том, что показатель негативного воздействия факторов внешней среды значительно превысил максимально допустимый уровень адаптации организма женщин трудоспособного возраста.

Отмечена динамика заболеваемости по регионам, преимущественно в сельской местности: женщины, задействованные в сельскохозяйственной отрасли, чаще заболевают онкологической патологией репродуктивной системы, чем в городе, поскольку первые более плотно контактируют с химическими соединениями, применяемыми в животноводстве, растениеводстве и земледелии. К тому же в сельском хозяйстве рабочие коллективы в большей степени представлены женщинами разных возрастных групп. Химические соединения, применяемые в сельском хозяйстве, очень раз-

нообразны — среди них нередко встречаются токсичные и ядовитые вещества, которые при постоянном воздействии на организм накапливаются в органах и тканях и со временем вызывают массу нежелательных последствий.

С интенсификацией применения в сельскохозяйственной отрасли ядохимикатов стал актуальным вопрос о причинах и эндогенных факторах риска злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки. Предпосылками к этому является увеличение числа случаев эрозии шейки матки (ЭШМ), спровоцированной, как показывает статистика медицинских организаций, высоким уровнем накопления химических соединений в организме женщин. Развитие ЭШМ в большинстве случаев ведет к дальнейшему прогрессированию заболеваний шейки матки (ЗШМ). Это обусловлено первопричиной и механизмами, запускающими процесс развития заболеваний в органах женской репродуктивной системы.

Материалы и методы исследования

Исследования были ориентированы на оценку итогового воздействия совокупности нескольких разнонаправленных химических соединений на степень развития заболеваемости женщин в сельской местности ЭШМ и ЗШМ. Данные для исследования получены путем анализа документов учета организаций здравоохранения, результатов выборочных медицинских обследований и скринингов по отдельным районам региона, информации из банка данных кафедры общей гигиены и экологии человека ДГМУ.

После проведения двухфакторного дисперсионного анализа местности и применяемости химических соединений (ядохимикаты, удобрения, стимуляторы роста) были сделаны выводы о распространенности заболевания среди женщин, задействованных в сельскохозяйственных работах, выявлен процент заболевших. Проведено сравнение показателей заболеваемости в сельской и городской местности.

Результаты и их обсуждение

Приводим результаты двухфакторного дисперсионного анализа, нацеленного на выявление взаимосвязи интенсивности воздействия химических соединений из группы хлорорганических соединений (ХОС) и азотных удобрений с заболеваемостью ЭШМ. Оценка проведена при территориальной нагрузке (ТН) ХОС в кг на 1 га сельхозугодий, ассортиментный индекс (АИ) ТН ХОС и степень интенсивности использования азотных соединений также оценивались величиной ТН (кг/га). О воздействии ХОС на органы женской репродуктивной системы говорится во многих научных источниках, при этом вопрос о воздействии на женский организм минеральных соединений не изучен. По мнению отечественных и зарубежных авторов (Р. М. Хаитов и соавт., 1995; W. B. Dandliker и соавт., 1980), ядохимикаты, при выраженном иммунодепрессивном эффекте, не являются первопричиной заболеваемости ЭШМ.

Ниже приведены результаты влияния отдаленных последствий интенсивности применения ядохимикатов и минеральных удобрений на заболеваемость ЭШМ взрослого женского населения сельской местности Республики Дагестан (РД). Мы применили двухфакторный дисперсионный анализ, позволяющий оценить влияние как раздельного, так и сочетанного и суммарного воздействия ядохимикатов и минеральных удобрений на заболеваемость ЭШМ, силу и достоверность корреляционной связи между интенсивностью применения агрохимикатов и заболеваемостью ЭШМ.

В табл. 1 приведены результаты дисперсионного анализа влияния на заболеваемость ЭШМ ТН азотных удобрений

Таблица 1

Дисперсионный анализ влияния ТН азотных удобрений и АИ ТН ХОС на показатели заболеваемости ЭШМ женского населения сельских районов РД за 1996-2011 гг. / Analysis of variance of the influence of the territorial load of nitrogen fertilizers and the assortment index of the territorial load of organochlorine compounds on the incidence of cervical erosion in the female population of rural areas of the Republic of Dagestan for 1996-2011

АИ ТН ХОС	ТН азотных удобрений		
	До 62,4 кг/га	62,5-92,4 кг/га	92,5 и выше
До 6	1205,0 (3 района)	871,9 (14 районов)	829,3 (4 района)
6,1 и выше	1172,0 (3 района)	905,1 (5 районов)	1132,0 (3 района)

Экологические факторы	Доля влияния (в %)	Корреляционное отношение	Критерий Фишера	F-критерий при $p = 0,05$	Вывод
АИ ТН ХОС	1,61	0,13	0,49	4,22	Влияние фактора не выявлено
ТН азотных удобрений	9,98	0,31	1,51	3,37	Влияние фактора статистически не значимо ($p > 0,05$). Связь средней силы
Сочетанное действие	3,31	0,18	0,51	3,37	Влияние факторов не выявлено
Суммарное действие	14,84	0,39	0,91	2,59	Влияние факторов не выявлено

Таблица 2

Дисперсионный анализ влияния ТН азотных удобрений и АИ ТН медьсодержащих пестицидов на показатели заболеваемости ЭШМ женского населения сельских районов РД за 1996-2011 гг. / Analysis of variance of the influence of the territorial load of nitrogen fertilizers and the assortment index of the territorial load of copper-containing pesticides on the incidence of cervical erosion in the female population of the rural areas of the Republic of Dagestan for 1996-2011

АИ ТН медьсодержащих пестицидов	ТН азотных удобрений		
	До 68,4 кг/га	68,5-90,4 кг/га	90,5 и выше
До 21,5	1200,0 (4 района)	902,3 (7 районов)	700,4 (3 района)
21,6 и выше	884,3 (6 районов)	887,3 (7 районов)	1128,0 (5 районов)

Экологические факторы	Доля влияния (в %)	Корреляционное отношение	Критерий Фишера	F-критерий при $p = 0,05$	Вывод
АИ ТН медьсодержащих пестицидов	0,16	0,04	0,05	4,22	Влияние фактора не выявлено
ТН азотных удобрений	2,61	0,16	0,41	3,37	Влияние фактора не выявлено
Сочетанное действие	14,23	0,38	2,23	3,37	Влияние факторов статистически не значимо ($p > 0,05$). Связь средней силы
Суммарное действие	17,00	0,41	1,07	2,59	Влияние факторов статистически не значимо ($p > 0,05$). Связь средней силы

и АИ ТН ХОС. Заболеваемость при АИ ТН ХОС до 6,0 и ТН азотных удобрений от 62,4 кг/га до 92,5 кг/га не имеет тенденции к росту, а при АИ ТН ХОС 6,1 и выше, ТН азотных удобрений 62,5-92,4 и выше 92,5 показатель заболеваемости, хотя и несущественно, но все же превышает аналогичный показатель при АИ ТН ХОС до 6,0 при той же ТН азотных удобрений, особенно при ТН 92,5 кг/га и выше. Средний показатель интенсивности применения (ИП) при этом возрос на 36,5%, а АИ ТН ХОС — до 6,0. Из приведенных данных следует факт незначительного влияния на заболеваемость ЭШМ последствий интенсивности применения ХОС, при этом влияние азотсодержащих соединений оказывает воздействие средней степени, которое не имеет значения для статистики (доля влияния — 9,98%; корреляционное отношение — 0,31).

При сочетанном и суммарном воздействии ХОС и азотных удобрений влияния на заболеваемость ЭШМ не выявлено. По-видимому, имеет место ингибирующий биологический эффект при одновременном воздействии двух факторов химической природы. Влияние отдаленных последствий АИ ТН медьсодержащих ядохимикатов и ТН азотных удобрений на заболеваемость ЭШМ (табл. 2) в отличие от предыдущего примера позволяет составить такое заключение: при ТН азотных удобрений от 63,4 кг/га и меньше до 90,5 кг/га и при АИ ТН медьсодержащих ядохимикатов до 21,5 влияния на возник-

новение и прогрессирование числа случаев заболеваемости ЭШМ не обнаружено, при этом рост ЭШМ на 27,6% отмечен при ТН азотных удобрений до 68,4 кг/га.

Воздействие ядохимикатов на основе меди и азотных удобрений не создает предпосылок к развитию ЭШМ, но их сочетанное воздействие производит аддитивный эффект, как и при суммарном воздействии. Доля влияния при сочетанном воздействии составляет 14,23%; корреляционное отношение — 0,38, а сочетанное воздействие не является значимым показателем для рассмотрения его в качестве предпосылки к заболеваемости ЭШМ. Азотные соединения являются источниками нитратов для почвы, и их применяют в составе многих удобрений. Показатели роста заболеваемости изучены в 18 населенных пунктах, где широко развито сельское хозяйство. В табл. 3 приведены результаты двухфакторного дисперсионного анализа влияния отдаленных биологических последствий ИП карбоновых кислот и их производных и ТН азотных удобрений на заболеваемость ЭШМ взрослого женского населения 12 сельских районов РД. При этом ТН азотных соединений от 82,4 до 94,5 кг/га и ТН карбоновых кислот до 2,5 кг/га не приводит к росту заболеваемости ЭШМ. Имеет значение как суммарное, так и сочетанное действие, при котором образуется связь средней силы. Несмотря

Таблица 3

Дисперсионный анализ влияния ТН азотных удобрений и ТН карбоновых кислот и их производных на показатели заболеваемости ЭШМ женского населения сельских районов РД за 1996-2011 гг. / Analysis of variance of the influence of the territorial load of nitrogen fertilizers and the territorial load of carboxylic acids and their derivatives on the incidence of cervical erosion in the female population of the rural areas of the Republic of Dagestan for 1996-2011

ТН карбоновых кислот и их производных	ТН азотных удобрений		
	До 82,4 кг/га	82,5-94,4 кг/га	94,5 и выше
До 2,5 кг/га	963,1 (14 районов)	517,9 (3 района)	877,4 (3 района)
2,6 кг/га и выше	1083,0 (3 района)	1075,0 (5 районов)	1020,0 (4 района)

Экологические факторы	Доля влияния (в %)	Корреляционное отношение	Критерий Фишера	F-критерий при $p = 0,05$	Вывод
ТН карбоновых кислот и их производных	42,76	0,56	7,89	4,22	Влияние фактора статистически значимо ($p < 0,05$). Связь средней силы
ТН азотных удобрений	4,39	0,21	0,70	3,37	Влияние фактора не выявлено
Сочетанное действие	56,01	0,63	4,97	3,37	Влияние факторов статистически значимо ($p < 0,05$). Связь средней силы
Суммарное действие	18,56	0,43	1,19	2,59	Влияние факторов статистически не значимо ($p > 0,05$). Связь средней силы

Таблица 4

Дисперсионный анализ влияния ТН азотных удобрений и АИ ТН карбоновых кислот и их производных на показатели заболеваемости ЭШМ женского населения сельских районов РД за 1996-2011 гг. / Analysis of variance of the influence of the territorial load of nitrogen fertilizers and the assortment index of the territorial load of carboxylic acids and their derivatives on the incidence of cervical erosion in the female population of rural areas of the Republic of Dagestan for 1996-2011

АИ ТН карбоновых кислот и их производных	ТН азотных удобрений		
	До 82,4 кг/га	82,5-94,4 кг/га	94,5 и выше
До 5,6	963,1 (14 районов)	517,9 (3 района)	984,4 (4 района)
5,7 и выше	1083,0 (3 района)	1075,0 (5 районов)	924,4 (3 района)

Экологические факторы	Доля влияния (в %)	Корреляционное отношение	Критерий Фишера	F-критерий при $p = 0,05$	Вывод
АИ ТН карбоновых кислот и их производных	5,20	0,23	1,56	4,22	Влияние фактора статистически не значимо ($p > 0,05$). Связь слабая
ТН азотных удобрений	4,42	0,21	0,70	3,37	Влияние фактора не выявлено
Сочетанное действие	8,30	0,29	1,31	3,37	Влияние факторов статистически не значимо ($p > 0,05$). Связь слабая
Суммарное действие	17,92	0,42	1,14	2,59	Влияние факторов статистически не значимо ($p > 0,05$). Связь средней силы

на отмеченный ранее возможный эффект нейтрализации, взаимодействие этих групп химикатов в организме все же оказывает итоговое влияние, но средней силы. Этот показатель имеет место в статистике развития заболеваемости, хотя оценке подвергается итоговый компонент взаимодействия и общего воздействия веществ непосредственно в организме. Также отмечается пропорциональное увеличение концентрации каждой группы веществ в организме и продуктов их взаимодействия и оказания эффекта на рост заболеваемости ЭШМ. Также не выявлено взаимосвязи роста заболеваемости с ТН карбоновых кислот и их производных на уровне 2,6 кг/га и выше. Установлено, что показатели заболеваемости связаны преимущественно с увеличением ТН карбоновых кислот и их производных. При этом ТН азотных удобрений не имеет значимой роли. Также нужно особое внимание уделить тому, что с увеличением ТН азотных удобрений до 82,4 кг/га и интенсификацией применения карбоновых кислот отмечается положительная динамика заболеваемости ЭШМ. При этом при сочетанном воздействии обнаружена связь средней силы и как следствие — статистически значимое воздействие. Однако при этом суммарное действие данных веществ не оказывает значимого для статистики эффекта, а корреляция равна 0,43. Самый высокий процент заболеваемости отмечен при показателях ТН азотных удобрений 82,5-94,4 кг/га и ТН карбоновых кислот и их производных.

Немаловажно в заболеваемости ЭШМ действие карбоновых кислот — процент влияния составляет 9,24% и корреляционное отношение — 0,30. Для показателей статистики эти данные не имеют особого значения и являются подтверждением общего процента случаев развития ЭШМ, опосредованной воздействием химических соединений. Не установлено влияния на заболеваемость ЭШМ при сочетанном действии химикатов. Это обусловлено суммарным нейтрализующим эффектом, в котором химикаты связываются средней силой взаимодействия. Это утверждение имеет силу при условии оценивания воздействия АИ ТН ядохимикатами, приведенными в табл. 4. Следует учитывать, что сочетанное воздействие АИ ТН карбоновых кислот и их производных и ТН азотных удобрений ослабляет итоговое влияние на организм (табл. 3). Нейтрализация этих компонентов связана с их химической структурой: в результате их взаимодействия химическая реакция либо не протекает вообще, либо в результате нее возникают более безопасные химические соединения, не представляющие угрозы для внутренней среды организма. Из таблиц видно, что АИ ТН — более чувствительный показатель карбоновых кислот, чем ТН. Несомненно, кумуляция в организме некоторых химических веществ и соединений провоцирует ряд заболеваний. Одно из них — ЭШМ, динамика которой проиллюстрирована в табл. 5. Их сочетанное воздействие изучено в 18 сельских районах. Приведенная в табл. 5 ТН этих веществ не оказала влияния на степень возникновения ЭШМ. Из 7 исследуемых районов максимальный уровень распространенности ЭШМ отмечен по второй группе. При этом не отмечено роста случаев ЭШМ при равных показателях азотных удобрений и углеводов, альдегидов, кетонов. Отмечено, что при достижении последними уровня 19,3 кг/га и выше возрастал процент распространенности ЭШМ среди женщин, работающих в сельском хозяйстве. Следует отметить, что при трех градациях ТН азотных удобрений показатели заболеваемости ЭШМ в группе районов превышали аналогичные показатели заболеваемости при ТН углеводов, альдегидов, кетонов до 19,2 кг/га. Из этого следует, что рост случаев ЭШМ напрямую связан с повышенным использованием последних. Данные вещества применяются в сельском хозяйстве в качестве удобрений, а также входят в состав некоторых комплексных ядохимикатов для борьбы с насекомыми, сорными растениями и грызунами. При этом применение этих веществ в максимально допустимых концентрациях не провоцирует падежа животных и растений, находящихся на рабочих территориях. Здесь следует взаимосвязь процесса постоянного воздействия веществ на организм и высокой способности к накоплению в тканях человека. На фоне общего токсического и канцерогенного действия в организме сбивается защитная реакция и начинается синтез патологических клеток. Отсюда следует и прямая взаимосвязь развития ЭШМ при прогрессировании или ранних рецидивах ЭШМ. Также следует отметить, что при ТН углеводов, альдегидов, кетонов от 19,2 кг/га и выше — показатель заболеваемости ЭШМ в трех группах районов с нарастающей ТН азотных удобрений был больше, чем в районах с меньшей ТН углеводов, альдегидов, кетонов на 68,8; 15,9 и 42,8% соответственно. Приведенные результаты дают полное основание утверждать, что заболеваемость ЭШМ в большей степени зависит от степени и интенсивности воздействия на организм химических соединений (углеводы, кетоны и альдегиды), широко применяемых в сельском хозяйстве. В табл. 5 показана доля влияния ТН углеводов, альдегидов, кетонов (15,32%); корреляционное отношение при этом составляет 0,39, что подтверждает вышеизложенное утверждение о взаимо-

связи воздействия химикатов с развитием ЭШМ. Влияние этой группы ядохимикатов отдельно (фрагмент 2 табл. 5) на заболеваемость ЭШМ статистически значимое. При суммарном воздействии веществ показатель заболеваемости значительно больше, при этом сочетанное воздействие дает нейтрализующий эффект компонентов и, соответственно, не несет значения в развитии заболеваемости. Исходя из собранных данных и результатов статистического анализа, интенсификация сельского хозяйства в сельской местности регионов оказывает положительный эффект в росте заболеваемости женщин трудоспособного возраста ЭШМ. Это связано с распространенностью применения ядохимикатов и минеральных удобрений для сельскохозяйственных целей. Вещества оказывают кумулятивный эффект и тем самым способствуют росту риска развития заболевания. Как известно из исследований, сами вещества не имеют роли в патогенезе ЭШМ. То есть они не являются первопричиной и непосредственным фактором возникновения заболевания — при этом особое значение занимает их способность к накоплению в организме при постоянном контакте с ним из внешней среды. Таким образом, действуя системно, химикаты сельского хозяйства проявляют токсические эффекты при накоплении в организме и, как следствие, происходит развитие различных заболеваний, в том числе и ЭШМ. Известно также, что при совместном воздействии нескольких веществ проявляется нейтрализующий эффект вопреки мнению об усугублении состояния организма при высокой интенсивности накопления химических соединений. Также следует учитывать роль трансформации соединений во внутренней среде организма. Образующие токсины и напряженность иммунитета в связи с необходимостью обезвреживания новых агентов способны вывести из нормального физиологического состояния защитно-приспособительные механизмы и стать предпосылкой к развитию заболеваемости не только ЭШМ, но и другими заболеваниями органов и систем. В работе рассмотрена заболеваемость женщин, что связано с положительной динамикой ЭШМ в сельских регионах, при этом в городах и крупных населенных пунктах такой тенденции не отмечено.

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод о том, что интенсификация применения агрохимикатов имеет опосредованное воздействие на заболеваемость ЭШМ и как следствие — на РШМ. Это также обусловлено и общим токсическим эффектом накопленных соединений в организме, на фоне которого развивается иммунодепрессия и стрессовые ситуации для внутренней среды, на фоне которых могут начинать развиваться ЗНО. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Софьина Л. И., Колычева С. С., Нефедов П. В. и др. О содержании остаточных количеств пестицидов в биологических средах // Актуальные эколого-гигиенические проблемы Северного Кавказа. Краснодар, 1995. С. 232. [Sof'ina L. I., Kolycheva S. S., Nefedov P. V. i dr. About the content of residual amounts of pesticides in biological media // Aktual'nyye ekologo-gigiyenicheskiye problemy Severnogo Kavkaza. Krasnodar, 1995. P. 232.]
- Хаитов Р. М., Пинегин В. В., Истамов Х. И. Экологическая иммунология. М., 1995. С. 60-64. [Khaitov R. M., Pinegin V. V., Istamov Kh. I. Ecological immunology. M., 1995. P. 60-64.]
- Хачиров Дж. Г., Акаева Ф. А. Эпидемиология неинфекционных неспецифических заболеваний среди детей в сельской местности республики Дагестан в зависимости от интенсивности применения пестицидов /

Таблица 5

Дисперсионный анализ влияния ТН азотных удобрений и ТН углеводородов альдегидов кетонов на показатели заболеваемости ЭШМ женского населения сельских районов РД за 1996-2011 гг. / Analysis of variance of the influence of the territorial load of nitrogen fertilizers and the territorial load of hydrocarbons of ketone aldehydes on the incidence of cervical erosion in the female population of the rural areas of the Republic of Dagestan for 1996-2011

ТН углеводородов, альдегидов, кетонов	ТН азотных удобрений		
	До 66,4 кг/га	66,5-86,4 кг/га	86,5 и выше
До 19,2 кг/га	724,6 (4 района)	906,9 (7 районов)	681,7 (3 района)
19,3 кг/га и выше	1223,0 (5 районов)	1051,0 (4 района)	973,7 (9 районов)

Экологические факторы	Доля влияния (в %)	Корреляционное отношение	Критерий Фишера	F-критерий при $p = 0,05$	Вывод
ТН углеводородов, альдегидов, кетонов	15,32	0,39	5,09	4,22	Влияние фактора статистически значимо ($p < 0,05$). Связь средней силы
ТН азотных удобрений	3,11	0,18	0,52	3,37	Влияние фактора не выявлено
Сочетанное действие	3,32	0,18	1,45	2,59	Влияние фактора не выявлено
Суммарное действие	21,75	0,42	1,45	2,59	Влияние факторов статистически не значимо ($p > 0,05$). Связь средней силы

Юбилейный сб. научных трудов ДГМА, посвященный 60-летию института. Махачкала, 1992. С. 91-93.

- [Khachirov Dzh. G., Akayeva F. A. Epidemiology of non-communicable nonspecific diseases among children in rural areas of the Republic of Dagestan, depending on the intensity of the use of pesticides / Yubileyny sb. nauchnykh trudov DGMA, posvyashchennyy 60-letiyu instituta. Makhachkala, 1992. P. 91-93.]
- Solomon G. M., Schettler T. // Can. Med. Assoc. J. 2000. Vol. 163. P. 1471-1476.
- Zhumagaliyeva A. G., Kaliyeva M. Analysis of the results of screening of cervical cancer // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017; 1: 172-174.
- Zhu T., Chen Z., Xia Q., Jiang S., Jin Q., Farahani M. R., Cai L. A suppository for treating cervical erosion and its preparation method // Clin Exp Obstet Gynecol. 2013; 40 (3): 361-366.

Сведения об авторе:

Магомедова Умийат Абдулбасировна, старший преподаватель, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; magomedova.dgmu@mail.ru

Information about the author:

Umiyat A. Magomedova, Senior Lecturer at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367012, Russia; magomedova.dgmu@mail.ru

Поступила/Received 22.09.2021

Принята в печать/Accepted 28.01.2022

Лечебное питание как одно из важнейших звеньев терапии инсульта и его осложнений

И. В. Ковалёва¹, ORCID: 0000-0003-0171-4374, kovalyova_iv@mail.ru

Т. В. Новикова², tatyana.novikova@danone.com

¹ Журнал «Лечащий Врач»; 123056, Россия, Москва, а/я 82

² Медицинский отдел Департамента специализированного питания Danone CIS; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе 26 км, БЦ «Рига Ленд», блок В

Резюме. Нутритивная поддержка прочно вошла в комплекс терапевтических мероприятий, широко применяемых у пациентов с инсультом, онкологическими заболеваниями, новой коронавирусной инфекцией, а также при многих других тяжелых заболеваниях и состояниях. Оценке клинической эффективности применения продуктов специализированного питания у пациентов в тяжелых состояниях и практическим вопросам организации преемственности проведения нутритивной поддержки на всех этапах лечения и реабилитации «стационар – амбулаторное звено» был посвящен круглый стол компании «Нутриция» под названием «Лечебное питание – одно из важнейших звеньев терапии инсульта и не только», состоявшийся 12 февраля 2022 г. в рамках XVIII ежегодной междисциплинарной конференции «Вейновские чтения – 2022» при участии ведущих экспертов в области нутрициологии, неврологии и паллиативной помощи. На мероприятии обсуждались вопросы применения специализированных продуктов лечебного питания у больных с инсультом и его осложнениями на основании обновленных клинических рекомендаций и результатов текущих исследований 2020–2021 гг. В ходе круглого стола также рассматривались основные клинические эффекты применения нутритивной поддержки у различных категорий пациентов и их влияние на систему здравоохранения в целом. Среди основных эффектов нутритивной поддержки особо были отмечены такие показатели, как улучшение показателей физического восстановления, увеличение реабилитационного потенциала и улучшение качества жизни пациентов, в том числе сокращение времени пребывания пациентов в стационаре и фармако-экономические преимущества для системы здравоохранения.

Ключевые слова: «Вейновские чтения», острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, COVID-19, пролежни, нутритивная поддержка, сиппинг, готовые смеси для лечебного и профилактического питания.

Для цитирования: Ковалёва И. В., Новикова Т. В. Лечебное питание как одно из важнейших звеньев терапии инсульта и других тяжелых заболеваний // *Лечащий Врач*. 2022; 3 (25): 99–103. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.016

Therapeutic nutrition as one of the most important links in the treatment of stroke and other severe conditions

Irina V. Kovaleva¹, ORCID: 0000-0003-0171-4374, kovalyova_iv@mail.ru

Tatiana V. Novikova², tatyana.novikova@danone.com

¹ The Lechaschy Vrach Journal; a/z 82, Moscow, 123056, Russia

² Nutricia Advanced LLC; block B BC Riga Land, 26 km Novorizhskoe highway, MR, Krasnogorsky district, 143421, Russia

Abstract. Nutritional support has firmly entered the complex of therapeutic measures widely used in patients with stroke, oncological diseases, a new coronavirus infection, as well as in many other serious diseases and conditions. The evaluation of the clinical effectiveness of the use of specialized nutrition products in patients in severe conditions and the practical issues of organizing the continuity of nutritional support at all stages of treatment and rehabilitation «hospital – outpatient link» was devoted to the round table of the Nutricia company entitled «Healthy nutrition – one of the most important links Stroke Therapy and Beyond», which took place on February 12, 2022 as part of the XVIII annual interdisciplinary conference «Veynovskiye chteniya – 2022» with the participation of leading experts in the field of nutrition, neurology and palliative care. The event discussed the use of specialized therapeutic food products in patients with stroke and its complications based on updated clinical guidelines and the results of ongoing research 2020–2021. During the round table, the main clinical effects of the use of nutritional support in various categories of patients and their impact on the healthcare system as a whole were also considered. Among the main effects of nutritional support, such indicators as improved indicators of physical recovery, increased rehabilitation potential and improved quality of life of patients, including a reduction in the length of stay of patients in the hospital and pharmacoeconomic benefits for the healthcare system, were especially noted.

Keywords: «Veynovsky Readings», acute cerebrovascular accident, stroke, COVID-19, bedsores, nutritional support, sipping, ready-made mixtures for dietary therapeutic and preventive nutrition.

For citation: Kovaleva I. V., Novikova T. V. Therapeutic nutrition as one of the most important links in the treatment of stroke and other severe conditions // *Lechaschy Vrach*. 2022; 3 (25): 99–103. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.016

Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» уже 18 лет объединяет ведущих специалистов в области неврологии и смежных медицинских специальностей, создавая условия для междисциплинарного диалога, примером которого явился круглый стол компании «Нутриция» под названием «Лечебное питание — одно из важнейших звеньев терапии инсульта и не только», состоявшийся 12 февраля 2022 г. под председательством Алексея Борисовича Данилова — д. м. н., заведующего кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, исполнительного директора Ассоциации междисциплинарной медицины. Сопредседателем мероприятия выступил Наиль Мансурович Егофаров — директор отдела по научно-медицинской работе и доступу на рынок продуктов компании «Нутриция СНГ», Москва.

Доклады на мероприятии представили Николай Анатольевич Шамалов — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный внештатный невролог департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ), а также Диана Владимировна Невзорова — к. м. н., главный внештатный специалист Минздрава России по паллиативной помощи, директор Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи.



АЛЕКСЕЙ БОРИСОВИЧ ДАНИЛОВ,
д. м. н., заведующий кафедрой нервных болезней
ИПО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова,
исполнительный директор Ассоциации
междисциплинарной медицины, Москва

Открывая заседание круглого стола, Ал. Б. Данилов попросил присутствующих назвать главный метод лечения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и выразил удовлетворение тем, что наряду с тромболизисом, медикаментозной терапией и реабилитацией коллеги вспомнили о питании. Ал. Б. Данилов вспомнил выступление президента компании «Нутриция» на «Нейрофоруме» в Швейцарии 5-летней давности, где тот предрек кардинальные изменения в медицине в ближайшие 5–10 лет в связи с выходом на первый план нутритивных аспектов лечения и реабилитации больных. Сегодня нутритивная поддержка (НП) с применением специализированных продуктов прочно вошла в клинические рекомендации (КР) и стандарты лечения и реабилитации пациентов после инсульта и его осложнений, а также больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) и другой тяжелой патологией.



НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ ШАМАЛОВ,
д. м. н., профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
лечебного факультета РНИМУ имени
Н. И. Пирогова, главный внештатный невролог
департамента здравоохранения Москвы

Роль и место нутритивной поддержки у больных с ОНМК

С таким докладом выступил главный невролог ДЗМ Н. А. Шамалов, обративший внимание на исчезновение из повестки отечественных и зарубежных СМИ в период пандемии COVID-19 проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

и ОНМК, что ведет ко все более поздней обращаемости граждан за медицинской помощью (МП). В результате изменилась структура пациентов с инсультом.

Больные с транзиторными ишемическими атаками и легкой инсультной симптоматикой стали значительно реже обращаться за МП, а среди госпитализированных возросло число тяжелых пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). Участились случаи различных осложнений со стороны нервной системы у перенесших COVID-19.

При ОНМК, ИИ и других неврологических заболеваниях увеличилось число летальных исходов. Это обусловлено в первую очередь коморбидной патологией: COVID-ассоциированные инсульты протекают крайне тяжело, с многососудистыми поражениями и высокой смертностью. При ОНМК она увеличилась в последние 2 года практически во всех федеральных округах: таковы данные оперативного мониторинга Минздрава РФ.

Вторая причина — в изменении маршрутизации пациентов в связи с пандемией, ведь многие неврологические койки и отделения отданы под ковидные стационары, что отразилось на качестве оказываемой МП. Несмотря на то, что летальность от ИИ имеет тенденцию к повышению, смертность при внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияниях постепенно снижается, в том числе благодаря внедрению Алгоритмов ведения пациентов с НМК и НКИ в период пандемии COVID-19, изложенных во временных методических рекомендациях Минздрава России в 2020 г.

Какие бы ограничения ни накладывала пандемия (разделение на «красную» и «зеленую» зоны, наблюдательные отделения во всех стационарах), если у больного НКИ или любой другой патологией диагностирован инсульт, необходимо выполнять требования порядка оказания помощи при поступлении такого пациента в стационар.

Прежде всего это инструментальные и лабораторные методы оценки состояния больного, которые должны проводиться в максимально сжатые сроки: нейровизуализация и лабораторные тесты в течение 40 и 20 минут соответственно, а также комплекс диагностических мероприятий в первые 3 часа с момента поступления пациента в блок интенсивной терапии (БИТ) — оценка состояния сосудов и сердца с помощью развернутых лабораторных анализов, в том числе обязательная оценка нутритивного статуса и функции глотания.

Оценка глотания путем скринингового теста трех глотков в первые 3 часа после поступления больного в БИТ, углубленная диагностика и ведение пациентов с разной степенью дисфагии, в том числе занятия по разглатыванию, — прерогатива логопеда. Таковы требования КР и стандартов оказания МП при ИИ и транзиторной ишемической атаке, вступивших в силу с 1 января 2022 г. В них прописаны врачебные действия, просчитана стоимость медицинских услуг, препаратов и продуктов. Помимо методик, применяемых у отдельных категорий пациентов (учитывая множество противопоказаний к тому же системному тромболизису или тромбэктомии), существует базовая терапия, обязательная для 100% пациентов при любом инсульте. К ней относятся:

- коррекция дыхательной недостаточности;
- мониторинг и коррекция гемодинамики и артериального давления;
- коррекция водно-электролитного баланса;

- контроль температуры тела;
- контроль гликемии;
- профилактика венозных тромбоэмболических осложнений;
- диагностика и коррекция нутритивного статуса.

В разделе по питанию КР рекомендуется проведение скрининга дисфагии перед кормлением для выявления пациентов с повышенным риском аспирации. Энтеральное питание через назогастральный зонд при церебральном инсульте пациенту с дисфагией назначается на 7 дней. В острой фазе инсульта для кормления больных с ожидаемой длительной (2-3 недели и более) дисфагией может понадобиться установка чрескожной гастростомы. Для снижения риска развития постинсультной аспирационной пневмонии (АП) нужно вести протокол гигиены полости рта.

Основополагающие шаги по скринингу питательного статуса и дисфагии содержатся и в КР по НП пациентов с ОНМК, принятых несколько лет назад и опубликованных на сайте Союза реабилитологов России. Сначала оценивают уровень сознания по шкале RASS, а затем проводят скрининг питательного статуса по шкале NRS-2002, причем КР требуют еженедельной переоценки степени дисфагии и питательного статуса пациентов с ОНМК во всех БИТ и отделениях неврологии.

Недостаточность питания при инсульте — патологическое состояние, обусловленное несоответствием между поступлением и расходом питательных веществ, что приводит к множеству негативных последствий. Это независимый предиктор исхода заболевания, количества осложнений, продолжительности госпитализации, эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов с инсультом. Снижение массы тела госпитализированного больного всего на 5% вследствие недокармливания, неправильного подсчета суточной калорийности рациона и других причин увеличивает в 2 раза срок пребывания в стационаре и в 3,3 раза — частоту осложнений.

Пероральная нутритивная поддержка (сипинг) показана не только пациентам с питательной недостаточностью, но и с трофическими нарушениями, а также с высоким риском развития того или другого. Нуждаются в сипинге и больные, которые не хотят или не могут принимать достаточный объем пищи (когнитивные нарушения, депрессия и т. п.).

Условия для применения сипинга:

- 1) ясное сознание пациента (0-1 балл по шкале RASS);
- 2) отсутствие дисфагии по результатам теста трех глотков).

Несколько лет назад было проведено слепое рандомизированное исследование по оценке влияния сипинга (Нутридринк 200) на нутритивный статус больных с ОНМК, в которое включили более 40 пациентов без нарушения глотания в первые 7 суток от начала заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы: контрольная группа из 21 человека находилась только на больничном питании в стационаре и потом на домашнем еще 3 месяца после выписки. Группу исследования составили больные, получавшие сипинг в дополнение к больничному и домашнему питанию в аналогичный период. В связи применением дополнительной нутритивной поддержки уровень потребления энергии (1800 против 1084 ккал в группах сипинга и обычного питания соответственно) и белка был выше, что сказалось на результатах восстановления пациентов. По индексу Бартел,

позволяющему оценить степень функционального восстановления пациента после инсульта, наблюдалась тенденция к большему приросту баллов (и следовательно, функциональной независимости) в группе сипинга.

В настоящее время уровню потребления белка и энергии у больных с ОНМК придается важное значение, поскольку, как известно, у пациентов в остром периоде в отделении интенсивной терапии происходит значительная потеря белка и снижение мышечной массы в связи с процессами катаболизма, что представляет большую проблему для дальнейшего процесса реабилитации и восстановления физической активности. Отсюда следует, что НП жизненно необходима больным с инсультом, а назначать и корректировать ее на разных этапах лечения и реабилитации должна мультидисциплинарная команда врачей (реаниматолог, логопед, невролог, нутрициолог/диетолог, терапевт, врач общей практики) — это самая настоящая мультидисциплинарная командная работа. Подробности — на сайте Союза реабилитологов России: www.rehabrus.ru.



НАИЛЬ МАНСОРОВИЧ ЕГОФАРОВ,
директор отдела по научно-медицинской работе
и доступу на рынок продуктов компании
«Нутриция СНГ», Москва

Фармакоэкономические аспекты применения нутритивной поддержки

Так обозначил тему доклада Наиль Мансорович Егофаров, директор отдела по научно-медицинской работе и доступу на рынок продуктов компании «Нутриция СНГ». Спикер отметил, что без НП современные технологии лечения и подходы к ведению больных не будут иметь эффекта, на который рассчитывают врач и пациент.

Своевременно начатая и адекватно подобранная НП повышает реабилитационный потенциал больного и позволяет снизить затраты на систему здравоохранения, уменьшая частоту повторных госпитализаций, в том числе и за счет сокращения случаев немой АП.

Практика наложения гастростомы в России не распространена, подчеркнул докладчик, пациенты с тяжелой дисфагией выписываются домой, а родственники не хотят видеть у близкого человека желудочный зонд. Начинают кормить больного, он поперхивается, и через 7-9 дней возникает АП, что ведет к повторной госпитализации и повышает прямые и косвенные затраты системы здравоохранения на оказание МП. Их можно избежать, если на различных этапах лечения и реабилитации производить оценку нутритивного статуса пациента и правильно подбирать НП. От этого выиграли бы и пациент как основной потребитель медицинских услуг, и сама система здравоохранения.

Так что же такое фармакоэкономика? Это самостоятельная наука, изучающая соотношение между затратами и полученными результатами, эффективностью и тем эффектом, который планировался у пациентов при оказании той или иной МП. Врачу важно понимать, что это не только поиск наиболее дешевых препаратов/продуктов и оправдание их использования. Ведь скупой платит дважды. Важно достичь оптимального баланса между тем, что необходимо пациенту, и наличием возможностей, имеющихся в арсенале врача.

В отделениях реанимации проблема НП уже практически решена — есть продукты зондового питания в той или иной мере доступности. В профильных неврологических отделениях это не так, потому что не все главные врачи оценивают перспективы продуктов НП для медучреждения с точки зрения экономической выгоды.

Поэтому создание КР и протоколов — большой шаг в обеспечении НП пациентов данной категории. Помимо уже существующих КР важно также внести в стандарты и тарифы оказания МП экономическое обоснование назначения того или иного вида НП, он должен быть уже «зашит» в систему тарифов оказания МП, чтобы у проверяющих органов не возникало вопроса: почему стационар закупает продукты специализированного питания? Необходимо также решить проблему обеспечения больного НП после выписки домой за счет ОМС, поскольку не все могут позволить себе покупать продукты специализированного питания.

Мы видим неутешительные цифры по прогнозу выживаемости пациентов с ОНМК и другими тяжелыми неврологическими нарушениями, создающими экономические потери от преждевременной смертности. Не только после инсульта, но и после COVID-19 пациент очень долго восстанавливается, а значит, ему важно получить необходимую энергию, чтобы вернуться к привычной активности, с которой раньше человек справлялся легко, а теперь она стала крайне утомительной.

Говоря об экономической целесообразности НП, спикер продемонстрировал результаты метаанализа, проведенного Американской ассоциацией парентерального и энтерального питания с 2015 по 2018 г. В метаанализ были включены более 1000 статей с оценкой затрат системы здравоохранения на высокоприоритетные терапевтические области (сепсис, опухоли желудочно-кишечного тракта, внутрибольничные инфекции, хирургические осложнения, панкреатит). Суммарный эффект от закупленной стационаром НП составил в среднем 580 млн долларов экономии в год. Эта колоссальная цифра стимулирует систему здравоохранения к пересмотру подхода к ведению больных и оценке роли НП не в качестве нутритивных добавок, а в качестве одного из основных компонентов лечения пациентов на различных этапах того или иного заболевания.

Вместе с Российской ассоциацией парентерального и энтерального питания, продолжил докладчик, компания «Нутриция» решила оценить, настолько НП важна для больных COVID-19. В исследование включили 200 пациентов с тяжелым течением и подтвержденным диагнозом COVID-19, имевших дыхательную недостаточность и госпитализированных в БИТ на инсуффляцию кислородом (не ИВЛ!).

Эти 200 человек разделили на 2 группы по 100 пациентов в каждой. В группе исследования помимо стандартного больничного рациона пациенты дополнительно получали по 2 бутылочки специализированного питания Нутридринк в день на протяжении 28 суток. Контрольная группа, находясь в стационаре, получала больничную пищу, а после выписки — привычную домашнюю еду. Причем все пациенты должны были съедать как минимум 60% суточного рациона больничной или домашней еды, чтобы данные оказались сопоставимыми.

В группе исследования произошло повышение реабилитационного потенциала при замерах физической силы

кости (ФСК) динамометром на всех этапах пребывания пациента в стационаре. ФСК при выписке статистически значимо увеличилась по сравнению с замерами, сделанными при включении в исследование. Также значительно повысился показатель физического здоровья, оцениваемый по международной шкале SF-36, а длительность респираторной поддержки пациента в группе Нутридринк сократилась почти на 1,5 дня. Возможно, это не так много, но отключение от системы подачи кислорода на 1,5 дня раньше было большим благом для пациентов, повышало качество их жизни, оздоровления и реабилитации. При этом сроки госпитализации в группе НП уменьшились на 3,3 дня по сравнению с контрольной группой — это уже прямые экономические эффекты для медицинской организации.

Фармакоэкономический анализ выполнялся на базе Волгоградской медицинской академии. Была разработана методика оценки фармакоэкономических эффектов НП данных пациентов, исходя из показателя расходов системы ОМС на пациента со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, которые в среднем составляют 150 165 руб.

В группе исследования среднее количество дней госпитализации составило 13, в контрольной — 16, то есть на 3,3 дня больше. При пересчете количества дней в году на средний срок госпитализации больных оказалось, что медицинская организация может за 12 месяцев пролечить 27,74 пациента на одной койке, используя НП, а без нее — всего 22,17 человека. Разница составила 5,57 пациентов — столько могла бы дополнительно принять больница в течение года, повысив оборачиваемость койки на 25,1% и получив дополнительный доход в размере 664 896 руб. только с одной койки!

Зная стоимость продукта и число пациентов той или иной группы в больнице, можно рассчитать экономический эффект, который способно получить медицинское учреждение за год. Для примера взяли 100 пациентов средней тяжести и 100 — тяжелого течения. Таким образом, средний годовой доход стационара при использовании НП составил 133 млн руб. Это огромная цифра, позволяющая медучреждениям управлять своим бюджетом, а системе здравоохранения в целом — не создавать новые дополнительные места, ведь ковидные стационары благодаря повысившейся оборачиваемости койки смогут обойтись собственными ресурсами.



ДИАНА ВЛАДИМИРОВНА НЕВЗОРОВА,
к. м. н., главный внештатный специалист
Минздрава России по паллиативной помощи,
директор Федерального научно-практического
центра паллиативной медицинской помощи

Результаты применения специализированного продукта для зондового питания Нутризон Эдванст Кубизон в комплексной терапии пролежней

Сообщение под таким названием сделала на заседании круглого стола к. м. н. Диана Владимировна Невзорова, главный внештатный специалист Минздрава России по паллиативной помощи, директор Федерального НПЦ паллиативной медицинской помощи и главный исследователь. «Наше исследование, — сообщила докладчик, — было направлено на тяжелых больных с ОНМК, черепно-мозговыми травмами, в том числе с наличием COVID-19 и другой патологией,

но главное, что их объединяло, — это наличие пролежней 2-3 стадии. Пациенты находились в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), паллиативной помощи и/или неврологии и имели показания к оказанию паллиативной помощи из-за нарушения функций жизнедеятельности и снижения функциональной активности, обусловленной тяжелым заболеванием.

Подчеркну, что вопросы питания и ухода и выживаемости пациентов взаимосвязаны, а на медсестре, которая все это осуществляет, лежит огромная ответственность. Основные пролежни были в типичных местах (на крестце, ягодицах, пятках, лопатках), что свидетельствовало о дефекте сестринского ухода на фоне сниженного питания. У 10% больных пролежни от масок локализовались на переносице и подбородке.

Эффективность и безопасность применения специализированного продукта для зондового питания Нутризон Эдванст Кубизон в комплексной терапии пролежней (скорость их полного и частичного заживления) оценивались у пациентов на базе 4 центров: Москвы (2), Самары (1) и Брянска (1) в двух группах (контрольной и исследовательской). Средний возраст пациентов в группах составил 60,8-59,9 года. Включение в исследование, наблюдение и оценка эффективности НП начинались с момента регистрации пролежней 2-3 степени в отделении интенсивной терапии, но при наличии у пациента стабильной гемодинамики и не более 28 дней с даты включения пациента (очно).

Выяснилось, что применение Нутризон Эдванст Кубизон способствует полному заживлению пролежней у большинства (62,07%) пациентов в течение 28 дней против 34,62% в группе стандартных смесей зондового питания. «Люди, работающие с пролежнями, понимают, что это очень хорошие цифры, — подчеркнула докладчик. — При этом пациенты обеих групп получали стандартный уход и стандартное лечение пролежней».

Оценивали также общее уменьшение размеров пролежней у пациентов с неполной их эпителизацией. Оказалось, что использование Нутризон Эдванст Кубизон в комплексной терапии позволило сократить площадь пролежня почти у 76,87% пациентов, а в контрольной группе — только у половины (51,25%) за период наблюдения. Кроме того, продукт ускоряет заживление кожного дефекта: уменьшение площади пролежня на 20% и более в группе получавших Нутризон Эдванст Кубизон в среднем происходило за 16,03 дня, а в контрольной группе — за 20,27 дня. Разница составила 4,24 дня, и это очень важно, так как позволяет сократить сроки госпитализации. Пролежни — это хроническая инфекция и недовольство родственников уходом за близким человеком. Благодаря нутритивной поддержке пациенты на 4 дня и почти 6 часов меньше страдали и ощущали дискомфорт. Если же говорить о полном заживлении, то в группе исследования пролежни эпителизируются в среднем на 3 дня быстрее.

Важным параметром также является безопасность применения продуктов специализированного питания: в ходе исследования были получены данные о безопасности применения Нутризон Эдванст Кубизон в ОРИТ и отсутствии побочных эффектов, связанных с применением продуктов зондового питания в обеих группах.

«Состав Нутризон Эдванст Кубизон Эффект поразил нашу исследовательскую группу, — сообщила Д. В. Невзорова. — Он соответствует рекомендациям Европейской испытательной

группы по пролежням NPUAP/EPUAP — 2019 и обогащен веществами, улучшающими заживление ран. В нем повышено содержание белка, достаточно много аргинина (0,85 мг), отвечающего за синтез белков, присутствуют витамины А, С, Е, цинк и селен, также содействующие синтезу белка, росту и пролиферации клеток. Все это способствовало тем положительным эффектам, которые мы увидели. В исследовании не было отмечено побочных эффектов. 12 человек, выпавших из исследования, ушли из жизни в силу основного заболевания».

Заключение

«Получены убедительные данные об эффективности и безопасности Нутризон Эдванст Кубизон в лечении пролежней, в том числе и в ОРИТ, и об отсутствии побочных эффектов, связанных с применением продуктов зондового питания. Сейчас паллиативная медпомощь осуществляет нутритивную поддержку пациентов, многие из которых имеют саркопению и необратимую кахексию. Вопросы питания в паллиативной помощи в большей степени гуманные и этические, чем способствующие улучшению функционирования или увеличению продолжительности жизни паллиативных пациентов, тем не менее большим преимуществом даже для такого больного является возможность ускорения заживления пролежней благодаря нутритивной поддержке», — подвела итог Д. В. Невзорова.

Закрывая заседание круглого стола, Ал. Б. Данилов высказал мысль о том, что можно доставить пациента в консультный центр на вертолете, сделать ему сложнейшую операцию, провести тромболитизис, но если медсестра забудет вовремя перевернуть его на другой бок, а у системы здравоохранения не найдется денег на две баночки продукта нутритивной поддержки в сутки, это будет говорить о неэффективности организации всей системы такого здравоохранения в целом. ■

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.

Сведения об авторах:

Ковалёва Ирина Владимировна, врач-невролог, научный редактор журнала «Лечащий Врач»; 123056, Россия, Москва, а/я 82; kovalyova_iv@mail.ru

Новикова Татьяна Валериановна, медицинский менеджер направления интенсивной терапии и неврологии, Медицинский отдел Департамента специализированного питания Danone CIS; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе 26 км, БЦ «Рига Ленд», блок В; tatyana.novikova@danone.com

Information about the authors:

Irina V. Kovaleva, neurologist, science editor of the journal of The Lechaschy Vrach Journal; a/z 82, Moscow, 123056, Russia; kovalyova_iv@mail.ru

Tatiana V. Novikova, M.D., Adult Medical Manager Critical Care & Neurology Danone Specialized Nutrition CIS, Nutricia Advanced LLC; block B BC Riga Land, 26 km Novorizhskoe highway, MR, Krasnogorsky district, 143421, Russia; tatyana.novikova@danone.com

Поступила/Received 04.03.2022

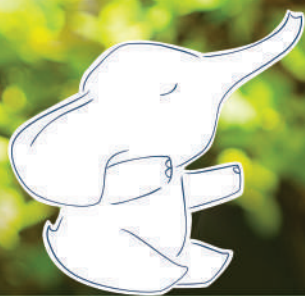
Принята в печать/Accepted 05.03.2022

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Эндоскопические исследования при болезнях органов пищеварения в условиях пандемии COVID-19	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Врачи специальности «эндоскопия»	25.04-29.04	1 нед
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	04.04-29.04	1 мес
Алгоритмы и протоколы ведения больных с сердечной недостаточностью	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики	21.03-23.03	1 нед
Дерматовенерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	10.02-11.03	1 мес
Рефлексотерапия	РМАНПО, кафедра неврологии с курсом рефлексотерапии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	04.04-29.04	1 мес
Офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва	Офтальмологи	21.03-15.04	3 нед
Актуальные вопросы нефрологии и диализа	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи, урологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики, анестезиологи-реаниматологи, хирурги	04.04-29.04	1 мес
Избранные вопросы психиатрии	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры	28.03-22.04	1 мес
Вопросы клинической эндокринологии	МГМСУ, кафедра эндокринологии и диабетологии ФДПО, Москва	Эндокринологи, терапевты, участковые терапевты (лечебное дело), кардиологи, гериатры, врачи общей практики (семейная медицина), врачи СМП, нефрологи, ревматологи, неврологи, гематологи, гастроэнтерологи, акушеры и гинекологи	23.05-20.06	1 мес
Аллергология и иммунология	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи-иммунологи	04.04-30.04	1 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты	23.03-19.04	1 мес
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи	04.04-30.04	1 мес
Диагностика и неотложная медицинская помощь при острых отравлениях на догоспитальном этапе	РМАНПО, кафедра клинической токсикологии терапевтического факультета, Москва	Врачи скорой медицинской помощи	08.04-06.05	1 мес
Терапия	МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва	Терапевты	21.03-15.04	3 нед
Терапия	МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва	Терапевты	18.04-19.05	1 мес
Неврология	МГМУ, кафедра нервных болезней ИПО, Москва	Неврологи	21.03-15.04	3 нед
Бактериология	МГМУ, кафедра инфектологии и вирусологии ИПО, Москва	Бактериологи	04.04-29.04	1 мес

Сок прямого отжима «ФрутоНяня»

изготовлен по специальной технологии, позволяющей сохранить не только восхитительный натуральный вкус, но и полезные вещества, содержащиеся во фруктах.



- ✓ Калий — необходим для правильной работы мышц
- ✓ Природные фруктовые сахара — источник энергии для роста и развития
- ✓ Органические кислоты — способствуют пищеварению
- ✓ Гипоаллергенный* — доказано клинически

*Научно-исследовательская работа проведена в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России в 2016 г.

Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Лучшим питанием для детей раннего возраста является грудное молоко. Необходима консультация специалиста. Реклама.

