

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 7-8 2022



ТЕРАПИЯ

РЕВМАТОЛОГИЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

• Коморбидные заболевания больных с коронавирусной инфекцией • Здоровый образ жизни ученого как фактор профессионального долголетия • Клинический фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия» • Оценка факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2 типа • Эффективность противовирусной терапии коронавирусной инфекции с включением рекомбинантного интерферона альфа-2b

• Клинико-экспериментальные исследования в области рефлексотерапии • Критерии выбора препарата гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения при остеоартрозе коленного сустава • Боль в спине в терапевтической практике

• Болезнь Крона с поражением кожи: клинический случай • Нарушение функции кишечника у пациентов с метаболическим синдромом

Страничка педиатра

• Показатели состояния железа в пуповинной крови недоношенных, рожденных по технологии ЭКО • Анализ структуры паллиативной патологии у детей Воронежской области в 2021 году • Болезнь Норри

Актуальная тема

• Симптоматика герпесвирусной инфекции при нарушениях репродуктивной функции в семейных парах

Событие

• Симпозиум «Актуальная кардионеврология: кардиоваскулярные факторы риска и полиморбидность»

Издается с 1998 года

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

ISSN 1560 5175



9 771560 517000

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

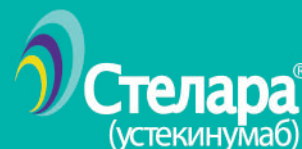
СТЕЛАРА®: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО

МОЛЕКУЛА УСТЕКИНУМАБ:

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ ИЛ-12/23, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БЛОКИРОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА¹.

- **Быстрое наступление эффекта:** уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии при болезни Крона² и уменьшение частоты дефекаций и крови в стуле уже на 2-й неделе терапии при язвенном колите³
- **Долгосрочная эффективность:** 3 из 4 пациентов сохраняют ремиссию в течение не менее 3 лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2 лет при язвенном колите⁵
- **Благоприятный профиль безопасности:** профиль переносимости устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия⁶
- **Сочетание эффективности и безопасности:** самая высокая выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии — более 70% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷

1. Brand S. Gut. 2009; 58: 1152–67, Neurath M.F. Nat. Med. 2007; 13: 26–8, Benson, et al. mAbs 2011; 3: 535–45.
2. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG poster abstract P2145.
3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis. Results from the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology. October 2019; 114: S404.
4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. January 2020; 14 (1): 23–32.
5. Sands B.E., et al. Efficacy of Ustekinumab for ulcerative colitis in biologic non-failure, and biologic failure populations through 2 years: UNIFI Long-term extension. TU188.
6. Click B., Regueiro M. Managing Risks with Biologics. Inflammatory Bowel Disease, 2019; 1: 1–11.
7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА, ЛП-005728

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Стелара (устекинумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению, Болезнь Крона.** Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для: **индукции клинического ответа, индукции клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни.** У взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой степени, у которых прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания,** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы, Болезнь Крона и язвенный колит.** Дозы. Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, иницирующее внутривенное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения иницирующей дозы препарат Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме раствора для подкожного введения. Информация о последующих подкожных введениях препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Способ применения.** Препарат Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг, предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Внутривенное инфузионное введение препарата Стелара должно проводиться только квалифицированными медицинскими работниками.

ТАБЛИЦА 1: ИНИЦИИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)*

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

* Рекомендованная доза (около 6 мг/кг).

ТАБЛИЦА 2: ОБЗОР ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Побочное действие	Инфекции и инвазии
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Нарушения со стороны психики	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Орофарингеальная боль, заложенность носа
Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Зуд, акне
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (в том числе, кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астенция

Опыт пострегистрационного применения.

Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отёк)
Инфекции и инвазии	Инфекции нижних отделов дыхательных путей
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Аллергический альвеолит, зоонофильная пневмония
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Пустулезный псориаз, эритродермический псориаз, лейкоцитокластический васкулит

ТАБЛИЦА 3: ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ СООБЩЕНИЯ

Особые указания, Инфекции. Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отёк. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара. **Иммуносупрессия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (б-меркаптопирином, азатиоприном, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. **Иммуноterapia.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена.

Medical Journal Лечащий Врач

16+

Научно-практический журнал «Лечащий Врач» — профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество — практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений — о достижениях медицинской науки на территориях, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.

Издается с 1998 года

ТОМ 25 № 7-8 2022

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва

КОРРЕКТОР Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

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

E-mail: pract@osp.ru

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

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва, пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 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 — 31.08.2022 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 № 7-8 2022

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 AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3 Moscow, 127254, Russia

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

© 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 № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 31.08.2022

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, Krasnozvezdnaya, 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 № 7-8 2022

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

Новости

News

Терапия

Therapy

8 Достижения, события, факты

8 Achievements, developments, facts

10 Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией/ А. Л. Вёрткин, А. Р. Аскаров, О. В. Зайратьянц, М. А. Рудницкая

10 Comorbid diseases and the structure of mortality in patients with a new coronavirus infection/ A. L. Vertkin, A. R. Askarov, O. V. Zayratyants, M. A. Rudnitskaya

14 Здоровый образ жизни ученого как фактор профессионального долголетия и эффективности/ М. Д. Васильев, Е. В. Макарова, А. А. Костров, С. А. Палевская, С. М. Смбалян

14 Healthy lifestyle of a scientist as a factor for professional longevity and efficiency/ M. D. Vasiliev, E. V. Makarova, A. A. Kostrov, S. A. Palevskaya, S. M. Smbatyan

21 Случай поздней диагностики клинического фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия»/ П. В. Алябьева, М. А. Храмченко, Н. А. Шнайдер, Д. С. Каскаева, М. М. Петрова, Р. Ф. Насырова

21 A case of late diagnosis of the clinical phenotype «tension-type headache and arterial hypertension»/ P. V. Alyabieva, M. A. Kravchenko, N. A. Shnaider, D. S. Kaskaeva, M. M. Petrova, R. F. Nasyrova

27 Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2 типа/ Д. В. Гражданкина, И. А. Бондарь, А. А. Демин

27 Assessment of the significance of factors associated with the development of long-term adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus/ D. V. Grazhdankina, I. A. Bondar, A. A. Demin

36 Оценка эффективности противовирусной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с включением рекомбинантного интерферона альфа-2b/ А. В. Мордык, О. Г. Иванова, К. Ю. Самсонов, С. В. Ситникова, А. Н. Шувалов, О. В. Паршина, Т. С. Гусева

36 Evaluation of the effectiveness of antiviral therapy for coronavirus infection (COVID-19) with the inclusion of recombinant interferon alpha-2b/ A. V. Mordyk, O. G. Ivanova, K. Yu. Samsonov, S. V. Sitnikova, A. N. Shuvalov, O. V. Parshina, T. S. Guseva

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 парабублбарного введения, 100 мг/мл; **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной 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):** Гемоктазм 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.А. 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. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат» в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.А. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

Реклама ©Grindex, 2022



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Ревматология	43 Опыт клинико-экспериментальных исследований в области рефлексотерапии/ Л. Г. Агасаров
Rheumatology	43 Experience of clinical and experimental research in the field of reflexology/ L. G. Agasarov
	47 Критерии выбора препарата гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения пациентам разного возраста при остеоартрозе коленного сустава/ Д. И. Ответчикова, Е. Н. Рябков
	47 Criteria for choosing a hyaluronic acid preparation for intra-articular administration in patients of different ages with osteoarthritis of the knee joint/ D. I. Otvetchikova, E. V. Ryabkov
	52 Боль в спине в терапевтической практике/ Н. А. Варавин, А. Л. Вёрткин
	52 Back pain in therapeutic practice/ N. A. Varavin, A. L. Vertkin
Гастроэнтерология.	57 Болезнь Крона с поражением кожи в виде гангренозной пиодермии (клинический случай)/ Л. В. Тарасова, Е. И. Бусалаева
Гепатология	57 Crohn's disease with skin lesions in the form of gangrenous pyoderma (clinical case)/ L. V. Tarasova, E. I. Busalaeva
Gastroenterology.	62 Нарушение функции кишечника у пациентов с метаболическим синдромом/ И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко
Hepatology	62 Impaired bowel function in patients with metabolic syndrome/ I. A. Komissarenko, S. V. Levchenko
	71 Показатели состояния железа в пуповинной крови недоношенных детей, рожденных по технологии ЭКО/ Н. П. Проватар, Е. И. Каширская, В. Н. Кузьмин, А. А. Николаев, И. И. Ерачин
	71 Iron indicators in the umbilical blood of premature children born using IVF technology/ N. P. Provatar, E. I. Kashirskaya, V. N. Kuzmin, A. A. Nikolaev, I. I. Erachin
Страничка педиатра	76 Анализ структуры паллиативной патологии у детей Воронежской области в 2021 году/ Ю. Ю. Разуваева, В. С. Леднёва, Л. В. Ульянова
Pediatrician's page	76 Analysis of the structure of palliative pathology in children of the Voronezh region in 2021/ Yu. Yu. Razuvaeva, V. S. Ledneva, L. V. Ulianova
	81 Болезнь Норри у ребенка: клинический случай/ Т. А. Крючкова, Е. В. Матвиенко
	81 Norry's disease in a child: clinical case/ T. A. Kryuchkova, E. V. Matvienko
Актуальная тема	86 Симптоматика герпесвирусной инфекции при нарушениях репродуктивной функции в семейных парах/ Е. К. Шушакова, В. С. Маркина, С. В. Николаева, Т. А. Руженцова
Topical theme	86 Symptoms of herpesvirus infection in reproductive disorders in married couples/ E. K. Shushakova, V. S. Markina, S. V. Nikolaeva, T. A. Ruzhentsova
	92 Кардиопротективные меры у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и полиморбидностью
	92 Cardioprotective measures in patients with cardiovascular risk factors and polymorbidity
Alma mater	96 Последипломное образование
	96 Postgraduate education

БОЛЬШОЙ ПЛЮС!



ФЛЕКСОТРОН® ПЛЮС

Имплантат вязкоэластичный стерильный
для внутрисуставных инъекций

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

flexotron.ru

РЕКЛАМА

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 иммунологии и диетологии 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)
О. С. 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, главный нарколог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (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 диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Ч. Н. Мустафин, к. м. н., доцент кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. Г. Мухина, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В. А. Таболина 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 СПбГМУ 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. Школьников, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
П. Л. Шербаков, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России (Москва, Россия)
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 Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

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

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

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

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

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

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

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

T. A. Bokova, Dr. of Sci (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. 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. Zheltikova, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

E. P. Karpova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. 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)

O. S. 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 Neurology 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, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (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. Yushuk, 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/>



Про обезьяню оспу.

Рост числа случаев заболевания стал самым обсуждаемым событием в медицинской и общественной жизни. Эта вирусная инфекция относится к роду *Orthopoxvirus*, также включающему натуральную, коровью и верблюжью оспу. Впервые вирус обнаружили среди отловленных обезьян в 1958 году в Датском научном институте. Болезнь описывали как несмертельную инфекцию, похожую на натуральную оспу. По этимологии термин является ошибочным, поскольку естественный резервуар инфекции в природе — грызуны и белки, в то время как обезьяны и другие приматы являются лишь случайными носителями, — и ВОЗ уже задумалась о смене названия этой инфекции. На портале *lvrach.ru* мы отвечаем на главные вопросы, связанные с обезьяньей оспой, например, может ли обезьянья оспа стать следующей пандемией (спойлер: по-видимому, нет).



Про коронавирус.

Реальная пандемия коронавирусной инфекции постепенно исчезает из общественного внимания, сопровождаясь снятием противоэпидемических мер по всему миру. Тем не менее научная повестка по COVID продолжает предоставлять актуальную информацию. Так, по данным системного обзора 27 исследований, опубликованного в *JAMA Network*, было показано, что вакцинация от вируса SARS-CoV-2 во время беременности не ассоциирована с увеличением риска нежелательных исходов беременности. Другое важное исследование из журнала *The Lancet* продемонстрировало, что пациенты с коинфекцией — гриппом и COVID — характеризуются повышенным риском развития тяжелых респираторных заболеваний (в 4 раза чаще) и летального исхода (в 2,4 раза чаще) в сравнении с пациентами, которые инфицированы только одной из этих инфекций. Вероятность заражения двумя инфекциями сравнительно невысока,

но надо быть осведомленным и о таких рисках. В связи с накоплением все большего количества данных о различных проявлениях COVID, на нашем портале рассказываем о 4 наименее известных симптомах заболевания: поражениях кожи, «ковидных ногтях», потере волос, потере слуха и тиннитусе.



Про артериальную гипертензию.

Вопрос, стоит ли лечить хроническую артериальную гипертензию во время беременности, уже несколько десятилетий вызывает ожесточенные дискуссии. Результаты нового крупного рандомизированного исследования, опубликованные в *New England Journal of Medicine*, вероятно, позволят разрешить этот спор. Терапией первой линии являлись бета-блокаторы (лабеталол) и блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), однако в исследование включались и другие варианты. При детальном анализе было отмечено, что гипотензивная терапия обеспечивает наибольшее снижение риска развития тяжелой преэклампсии и преждевременных родов. Хотя артериальную гипертензию часто называют «молчаливым убийцей» за то, что заболевание протекает практически бессимптомно, существует категория пациентов, осведомленная о своей патологии. Они принимают соответствующую терапию, но тем не менее им не удается достичь целевых показателей артериального давления. Одной из причин такой резистентности могут быть особенности микробиологического состава кишечной флоры. Возможными виновниками являются бактерии рода *Coprococcus* — в эксперименте удалось подтвердить, что эти бактерии участвуют в метаболизме квинаприла и рамиприла, что приводит к уменьшению их эффективности.



Про сердечную недостаточность.

Использование МРТ в ведении пациентов с сердечной недостаточностью может принципиально изменить диагностику этого заболевания. В работе из *European Heart Journal* показано, что МРТ может быть более эффективной в диагностике сердечной недостаточности, чем ЭхоКГ, и даже выполнять функции по прогнозированию клинических исходов заболевания. После определения основных параметров (объема левого предсердия и массы миокарда левого желудочка) авторы создали специальное уравнение, благодаря которому стало возможно рассчитать внутрисердечное давление. Такая фор-

мула применима в любом учреждении, где проводится МРТ. Результаты другой интересной работы из этого же журнала показали, что поддержание водного баланса (употребление достаточного количества воды), вероятно, связано со снижением риска развития сердечной недостаточности. Для оценки уровня гидратации исследователи брали во внимание несколько клинических показателей, в т. ч. уровень натрия плазмы крови, который повышается при снижении общего объема жидкости.

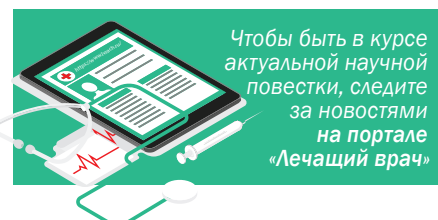


Про онконастороженность.

Результаты нового исследования, проведенного французскими учеными, готовы основательно поддержать распространенное мнение о вреде нитратов. Авторами были получены любопытные результаты, согласно которым потребление нитратов может приводить к увеличению риска развития рака молочной железы и предстательной железы. Хотя полученные данные не ставят окончательной точки в вопросе о вреде нитратов, они тем не менее вносят существенный вклад в развитие этой дискуссии. Сотрудниками медицинского центра UC Davis Health было обнаружено, что около половины всех женщин по меньшей мере один раз в течение 10-летнего скрининга на рак молочной железы сталкиваются с ложноположительным заключением по маммограмме. Авторы приходят к выводу, что для уменьшения частоты ложноположительных заключений целесообразно проведение исследования 1 раз в 2 года — как при использовании 2D-, так и 3D-маммографии.

С 20 по 30 июня на портале *lvrach.ru* проходила тематическая «Неделя онконастороженности». Цель Недели — погрузить врачей первичного звена в одну из наиболее актуальных тем медицины и привлечь их внимание к проблеме онконастороженности: познакомить с открытиями в области онкологии, возможностями скрининга и ранней диагностики, а также в интерактивном формате проверить знания о ранних симптомах и клинических маркерах онкологических заболеваний. Присоединяйтесь!

Подготовил Илья Левашов



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

Натуральное действие псиллиума



МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

- Препарат мягких пищевых волокон для лечения запора, в том числе при синдроме раздраженного кишечника
- Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и снижает уровень холестерина
- Нормализует микрофлору кишечника



Все о псиллиуме
и его применении
на сайте

www.mukofalk.ru



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net

Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией

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

А. Р. Аскаров, *zizkhonaskarov@rambler.ru*

О. В. Зайратьянц, ORCID: 0000-0003-3606-3823, *ovzair@mail.ru*

М. А. Рудницкая, *bondar3011@rambler.ru*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1

Резюме. Целью данной работы являлось изучение факторов риска тяжелого течения COVID-19, коморбидных заболеваний и структуры летальности больных, умерших в стационаре от новой коронавирусной инфекции. В исследование включены 180 пациентов с двусторонней вирусной полисегментарной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. У пациентов с вирусной пневмонией изучались степень поражения легочной ткани, частота и степень тяжести коморбидных заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний (хроническая ишемия головного мозга, мозговой инсульт), фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, сахарного диабета 2 типа, ожирения, злокачественных новообразований и анемии. У больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией наблюдалось тяжелое поражение легких — преобладала пневмония с КТ3 (36,1%) и КТ4 (33,0%), реже КТ2 (30,9%). Обнаружена высокая частота коморбидных заболеваний у умерших больных с вирусной пневмонией: артериальная гипертония (98,9%), цереброваскулярная болезнь (96,9%), ишемическая болезнь сердца (83,9%), хроническая болезнь почек (96,7%), сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий — почти у половины пациентов (42,2%), а у каждого третьего больного — ожирение (36,6%). Основными причинами смерти больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией были: острый респираторный дистресс-синдром (83,3%), реже — острый инфаркт миокарда (7,2%), инфаркт и отек головного мозга (5,6%), тромбоэмболия легочной артерии (3,9%). У больных вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, наблюдается высокая частота коморбидных состояний, ведущих к тяжелому течению заболевания: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст (> 75 лет), отсутствие вакцинации, хроническая болезнь почек, ожирение 3-й степени, сахарный диабет 2 типа. Среди умерших женщин от COVID-19-ассоциированной пневмонии преобладали такие факторы риска, как возраст старше 75 лет, сахарный диабет 2 типа, отсутствие вакцинации, инфаркт миокарда в анамнезе с развитием хронической сердечной недостаточности 2А и 2Б стадии и хроническая микроцитарная анемия; среди умерших мужчин — ожирение 3-й степени, мозговой инсульт в анамнезе, отсутствие вакцинации и тяжелая хроническая сердечная недостаточность.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, предикторы летального исхода, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Вёрткин А. Л., Аскаров А. Р., Зайратьянц О. В., Рудницкая М. А. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией // *Лечащий Врач*. 2022; 7-8 (25): 10-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001

Comorbid diseases and the structure of mortality in patients with a new coronavirus infection

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

Azizkhon R. Askarov, *zizkhonaskarov@rambler.ru*

Oleg V. Zayratyants, ORCID: 0000-0003-3606-3823, *ovzair@mail.ru*

Mariya A. Rudnitskaya, *bondar3011@rambler.ru*

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Abstract. The aim of this work was to study the risk factors for severe COVID-19, comorbid diseases, and the structure of mortality in patients who died in a hospital from a new coronavirus infection. The study included 180 patients with bilateral viral polysegmental pneumonia caused by SARS-CoV-2. In patients with viral pneumonia, the degree of lung tissue damage, the frequency and severity of comorbid diseases were studied: arterial hypertension, coronary heart disease, cerebrovascular diseases (chronic cerebral ischemia, cerebral stroke), atrial fibrillation, chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus type 2, obesity, malignancy and anemia. In patients with COVID-19-associated pneumonia, severe lung damage was observed — pneumonia with CT3 (36.1%) and CT4 (33.0%) prevailed, less often CT2 (30.9%). A high frequency of comorbid diseases was found in deceased patients with viral pneumonia:

arterial hypertension (98.9%), cerebrovascular disease (96.9%), coronary heart disease (83.9%), chronic kidney disease (96.7%), type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation – in almost half of patients (42.2%), and in every third patient – obesity (36.6%). The main causes of death in patients with COVID-19-associated pneumonia were: acute respiratory distress syndrome (83.3%), less often acute myocardial infarction (7.2%), cerebral infarction and edema (5.6%), thromboembolism pulmonary artery (3.9%). In patients with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, there is a high frequency of comorbid conditions leading to a severe course of the disease: arterial hypertension, coronary heart disease, severe chronic heart failure, advanced age (> 75 years), lack of vaccination, chronic kidney disease, obesity of the 3rd degree, diabetes mellitus type 2. Among women who died from COVID-19-associated pneumonia, such risk factors as age over 75 years, type 2 diabetes, lack of vaccination, a history of myocardial infarction with the development of chronic heart failure stages 2A and 2B, and chronic microcytic anemia prevailed; among the dead men – obesity of the third degree, a history of cerebral stroke, lack of vaccination and severe chronic heart failure.

Keywords: COVID-19, new coronavirus infection, predictors of death, heart failure.

For citation: Vertkin A. L., Askarov A. R., Zayratyants O. V., Rudnitskaya M. A. Comorbid diseases and the structure of mortality in patients with a new coronavirus infection // Lechaschi Vrach. 2022; 7-8 (25): 10-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 характеризуется непредсказуемым течением, коморбидностью и высокой частотой развития тяжелого поражения легких при несвоевременной и неадекватной терапии, которая часто приводит к фатальным сердечно-сосудистым осложнениям. Количество умерших пациентов в России на ноябрь 2021 г. вследствие НКИ составило около 250 тысяч человек, причем мы пережили 5 волн заболеваемости [1].

Целью данного исследования было изучить факторы риска (ФР) тяжелого течения НКИ, коморбидные заболевания и структуру смертности у больных с вирусной пневмонией по данным аутопсии.

Материал и методы исследования

В исследование включили 180 пациентов с двусторонней вирусной полисегментарной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (преимущественно женщин – 56,6%, реже мужчин – 43,3%), в возрасте 48–100 лет, средний возраст – 79 ± 10,9 (женщины) и 73 ± 11,0 года (мужчины), госпитализированных для лечения в ГКБ № 50 Департамента здравоохранения Москвы. Около половины больных вирусной пневмонией получили терапию иммунобиологическим препаратом (Левилимаб; 47,8%) согласно Временным клиническим рекомендациям по лечению НКИ (версия 15) [1].

Несмотря на проводимую патогенетическую (глюкокортикостероиды, антикоагулянты, иммунобиологические препараты по показаниям, оксигено- и дезинтоксикационная терапия) и противовирусную терапию (Фавипиравир, тофацитиниб и барицитиниб), летальный исход отмечался у всех включенных в исследование пациентов, что и послужило поводом для изучения смертности в данной группе больных. Методы

коррекции эндотелиопатии и тромботических осложнений были изучены в недавнем исследовании российских авторов [2].

У пациентов с вирусной пневмонией изучались степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ): КТ1 (поражение < 25%), КТ2 (25–50%), КТ3 (51–75%), КТ4 (> 75%), а также частота и степень тяжести коморбидных заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (хроническая ишемия головного мозга, мозговой инсульт), фибрилляции пред-

сердий (ФП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), ожирения, злокачественных новообразований (ЗНО) и анемии. По данным аутопсии умерших пациентов были установлены фатальные осложнения, которые привели к летальному исходу. Для установления диагноза и осложнений COVID-19 применялись клинико-лабораторные, ультразвуковые и лучевые методы исследования, патологоанатомическое исследование умерших пациентов. Статистическая обработка материала производилась с помощью SPSS 19.0.

Таблица
Клиническая характеристика пациентов с вирусной пневмонией [таблица составлена авторами] / Clinical characteristics of patients with viral pneumonia [table compiled by the authors]

Показатель	Мужчины	Женщины	P	Вместе (муж. + жен.)
Средний возраст (годы)	73 ± 10,7	79 ± 10,3	н. д.	77 ± 10,9
АГ (%)	98,7	100,0	н. д.	99,4
ИБС (%)	84,6	83,3	н. д.	83,9
ХБП (%)	98,7	95,1	н. д.	96,7
КТ-стадия пневмонии (частота в %)				
• КТ2	34,6	28,4	н. д.	30,9
• КТ3	29,5	42,2	н. д.	36,1
• КТ4	35,9	29,4	н. д.	33,0
Ингибиторы ИЛ-6 (Левилимаб), %	57,7	40,2	0,04	47,8
ФП (%)	44,9	40,2	н. д.	42,2
Ожирение (частота в %)				
• 1-я степень	14,1	11,8	н. д.	12,8
• 2-я степень	11,5	20,6	0,04	16,7
• 3-я степень	10,3	3,9	0,03	6,7
СД 2 типа	39,5	60,5	0,04	42,2
Мозговой инсульт в анамнезе	15,4	9,8	0,04	12,2
Инфаркт миокарда в анамнезе	37,2	50,0	0,04	32,2
ЗНО	19,2	13,7	н. д.	16,1
Анемия	12,8	26,5	0,04	20,6
Примечание. Н. д. – результаты не имеют статистической достоверности.				

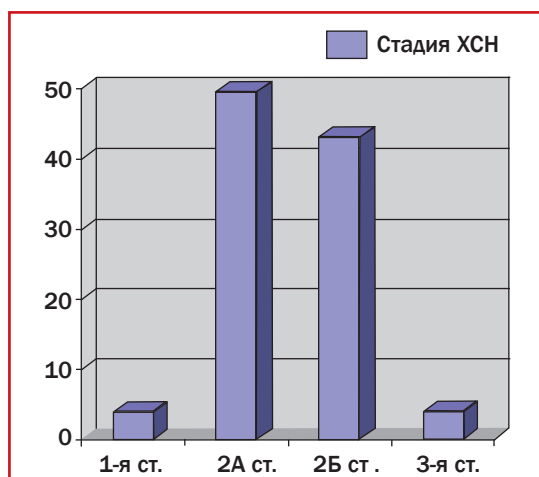


Рис. 1. Структура ХСН у умерших пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в четвертую волну пандемии в Москве (n = 180) [составлено авторами] / Structure of CHF in deceased patients with COVID-19-associated pneumonia in the 4th wave of the pandemic in Moscow (n = 180) [compiled by the authors]

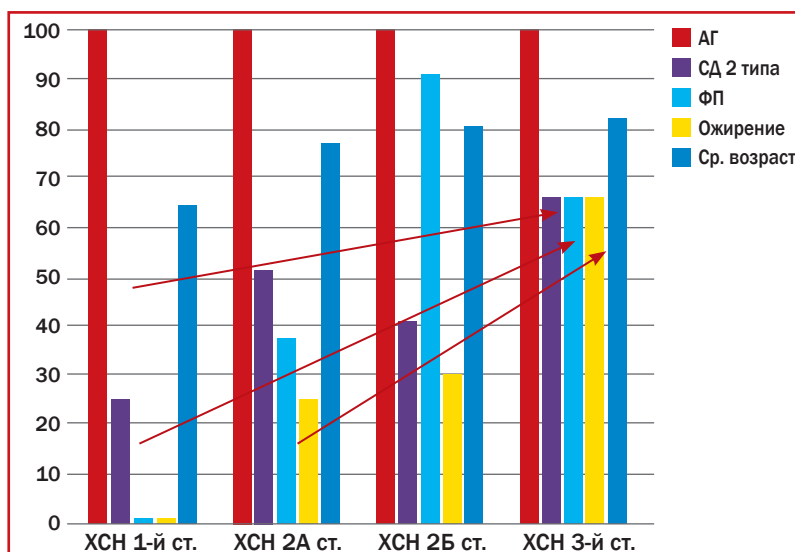


Рис. 2. Структура коморбидности у умерших больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией и ХСН в четвертую волну пандемии в Москве (n = 180) [составлено авторами] / Structure of comorbidity in deceased patients with COVID-19-associated pneumonia and CHF in the 4th wave of the pandemic in Moscow (n = 180) [compiled by the authors]

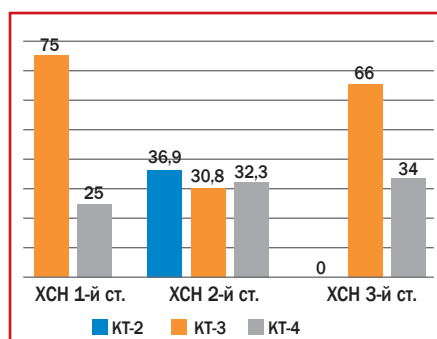


Рис. 3. Распределение больных с COVID-19 по степени тяжести пневмонии (КТ-стадия) [составлено авторами] / Distribution of patients with COVID-19 according to the severity of pneumonia (KT stage) [compiled by the authors]

Результаты

Среди больных с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией наблюдалось тяжелое поражение легких — преобладала пневмония с КТ3 (36,1%) и КТ4 (33,0%), реже встречалась КТ2 (30,9%). Лабораторная верификация вируса SARS-CoV-2 была подтверждена в абсолютном большинстве случаев (99,4%). Обнаружена высокая частота коморбидных заболеваний у умерших больных с вирусной пневмонией: АГ (98,9%), цереброваскулярная болезнь (96,9%), ИБС (83,9%), ХБП (96,7%), СД 2 типа и ФП встречались почти у половины пациентов (42,2%), а у каждого третьего больного было ожирение (36,6%). В недав-

ней работе отечественных ученых также было показано влияние АГ, СД 2 типа и ожирения на тяжелое течение НКИ [3].

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл.

Среди больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией преобладали лица пожилого и старческого возраста: 50-75 лет — 40,0%, старше 75 лет — 57,8%. При этом пожилых женщин (старше 75 лет) было в 1,5 раза больше, чем мужчин аналогичной возрастной группы, — 68,9% и 42,9% соответственно (p = 0,04). Вакцинацию от НКИ отечественными препаратами (Гам-Ковид-Вак, Эпивак-Корона, Ковивак) прошли около 20,0% пациентов, при этом разницы в частоте между мужчинами и женщинами не выявлено.

Половина больных с вирусной полисегментарной пневмонией (48,3%) получили лечение иммунобиологическими препаратами (ингибитор ИЛ-6 Левилимаб), при этом чаще данную упреждающую противовоспалительную терапию назначали мужчинам, чем женщинам, — 57,7% и 40,2% соответственно (p = 0,04). Противопоказаниями для назначения иммуносупрессивной терапии ингибиторами ИЛ-6 являлись тяжелая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания в запущенной стадии с метастазами, вирусно-бактериальная пневмония, кахексия.

Анализ коморбидных заболеваний у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией показал, что

у женщин гораздо чаще встречались СД 2 типа (60,5% и 39,5%), микроцитарная анемия (26,5% и 12,8%) и инфаркт миокарда в анамнезе (50,0% и 37,2%) (p = 0,04). Напротив, у мужчин с вирусной пневмонией в 1,5 раза чаще наблюдали ожирение 3-й степени (10,3% и 3,9% соответственно, p = 0,03), мозговой инсульт в анамнезе (15,4% и 9,8%, p = 0,04), а также тенденцию к большей выявляемости ЗНО (19,2% и 13,7%, p > 0,05). Причинами анемии у лиц обоих полов были ЗНО печени, кишечника, легких, а также у мужчин — предстательной железы, у женщин — молочной железы, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ренальная анемия на фоне хронической болезни почек. Преобладала нормоцитарная анемия (преимущественно у больных с ХБП) — 53,7%, затем микроцитарная анемия (у лиц с эрозивно-язвенным поражением ЖКТ) — 31,7% и гораздо реже — макроцитарная анемия.

У всех больных с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией обнаруживалась ХСН, при этом преобладала 2-я стадия — 92,3% (ХСН 2А — 49,2%, ХСН 2Б — 43,1%), гораздо реже — 1-я и 3-я стадия (3,9% в обоих случаях). Структура ХСН у умерших пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией представлена на рис. 1.

У больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией и бессимптомной

ХСН (1-я стадии) лишь в 50% случаев отмечалась ИБС, в то время как у всех больных с симптомной ХСН (2-3 стадии) регистрировалась ИБС (100,0%). Среди больных ХСН 1-й стадии и вирусной полисегментарной пневмонией не было никого с ФП и лишь у одного отмечалось ожирение 1-й степени. У больных с вирусной пневмонией по мере прогрессирования ХСН наблюдалась тенденция к росту частоты ФП. Также достоверно возрастала частота выявления СД 2 типа и ожирения. Анализ структуры ХСН и коморбидных состояний представлен на рис. 2.

Больные с COVID-19-ассоциированной пневмонией и продвинутой стадией ХСН (2-я и 3-я) были старше, чем пациенты с латентной ХСН (1-я стадия), — $81 \pm 9,8$ vs $64 \pm 7,2$ года ($p < 0,05$). Частота вирусных пневмоний по данным КТ (в %) у умерших пациентов в зависимости от стадии ХСН представлена на рис. 3. У больных с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наблюдалась тенденция к более тяжелому течению пневмонии по мере прогрессирования ХСН (1-я, 2-я и 3-я стадии): КТ4 — 25,0% vs 32,3% vs 34,0% соответственно.

Основными причинами смерти больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией были: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС, 83,3%) и гораздо реже — острый инфаркт миокарда (7,2%), инфаркт и отек головного мозга (5,6%), тромбоэмболия легочной артерии (3,9%).

Заключение

У больных с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, наблюдается высокая частота коморбидных состояний, ведущих к тяжелому течению заболевания: АГ, ИБС, тяжелая ХСН, пожилой возраст > 75 лет, отсутствие вакцинации, ХБП, ожирение 3-й степени, СД 2 типа. Основной причиной смерти больных с двусторонней полисегментарной пневмонией является развитие ОРДС и отека легких. Ведущими факторами риска тяжелого течения вирусной пневмонии у женщин являются пожилой возраст (старше 75 лет), СД 2 типа, инфаркт миокарда в анамнезе с развитием ХСН 2А и 2Б стадии, а также хроническая микроцитарная анемия. К факторам риска неблагоприятного прогноза COVID-19-ассоциированной пневмонии у мужчин можно отнести ожирение 3-й степени, мозговой инсульт в анамнезе, отсутствие вакцинации и тяжелую ХСН. Требуется дальнейшие исследования

для выявления предикторов неблагоприятного прогноза у больных с новой коронавирусной инфекцией. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 (22.02.22). [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)». Version 15 (22.02.22).]
2. Вёрткин А. Л., Зайратьянц О. В. Подходы к лечению COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений // Медицинский алфавит. 2021; 7: 46-50. [Vertkin A. L., Zayrat'yants O. V. Approaches to the treatment of COVID-19 from the standpoint of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic complications // Meditsinskiy alfavit. 2021; 7: 46-50.]
3. Сычева А. С., Кебина А. Л., Вёрткин А. Л. Клинические и прогностические критерии осложненного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021; 9 (23): 147-153. [Sycheva A. S., Kebina A. L., Vertkin A. L. Clinical and prognostic criteria for the complicated course of a new coronavirus infection (COVID-19) // Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal Pul's. 2021; 9 (23): 147-153.]

Сведения об авторах:

Вёрткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Аскаров Азизхон Рахматович, к.м.н., ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; zizkhonaskarov@rambler.ru;

Зайратьянц Олег Вадимович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; ovzair@mail.ru.

Рудницкая Мария Андреевна, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; bondar3011@rambler.ru

Information about the authors:

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

Azizkhon R. Askarov, MD, Assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; zizkhonaskarov@rambler.ru

Oleg V. Zayratyants, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of pathological anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; ovzair@mail.ru

Mariya A. Rudnitskaya, assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; bondar3011@rambler.ru

Поступила/Received 23.05.2022
Принята в печать/Accepted 26.05.2022

Здоровый образ жизни ученого как фактор профессионального долголетия и эффективности

М. Д. Васильев¹, ORCID: 0000 0003 1646 7345, m.vasilev@mail.ru

Е. В. Макарова¹, ORCID: 0000-0003-3767-8475, rue-royal@inbox.ru

А. А. Костров¹, ORCID: 0000-0001-7566-212X, Alexey.kostrov@profite.ru

С. А. Палевская^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-9263-9407, svetpal1972@gmail.com

С. М. Смбалян^{1, 3}, ORCID: 0000-0002-1961-9458, smbsiran@mail.ru

¹ Федеральное государственное научное учреждение Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Резюме. Поперечное исследование приверженности российских ученых здоровому образу жизни и оценка поведенческих и социально-бытовых факторов риска снижения их профессиональной активности проведены путем одномоментного среза образа жизни 213 научных сотрудников государственных научных учреждений Москвы. В когорту от 23 до 78 лет (средний возраст — $45,48 \pm 15,33$ года) вошли 116 женщин, 97 мужчин. В исследованной нами группе российских научных сотрудников около четверти респондентов недостаточно хорошо соблюдали принципы здорового образа жизни (25,34%). Основными проблемами были низкая физическая активность, выявленная у 79,3% опрошенных лиц, а также несоблюдение принципов рационального питания, в первую очередь у ученых, имеющих преподавательскую нагрузку; низкие навыки управления стрессом у врачей, совмещающих клиническую практику с наукой; трудности в межличностных отношениях у занимающихся только научной работой. Кроме того, зафиксирована высокая частота нарушений и проблем, способных привести к снижению профессиональной эффективности. У 9,85% были выявлены вероятные когнитивные нарушения, причем не ассоциированные с возрастом ученого, у 3,28% наблюдались признаки старческой астении, у 2,34% — старческой депрессии. Две трети жили в субдепрессивном состоянии (74,6%). Только пятая часть респондентов (19,71%, $n = 42$) не имела ни когнитивных нарушений, ни астенического синдрома, ни депрессии. Среди ученых распространены такие факторы риска снижения профессиональной эффективности, как низкая физическая активность, нерациональное питание, низкие навыки управления стрессом, субдепрессивное состояние. Эти факторы относятся к модифицируемым и могут быть скорректированы, что приведет к более редкой встречаемости астении и когнитивных нарушений. Необходимы разработка и внедрение программ профилактики, ранней диагностики и коррекции факторов риска у научных сотрудников с целью поддержания эффективности их работы и продления профессионального долголетия.

Ключевые слова: профессиональное долголетие, ученые, врачи, преподаватели, интеллектуальный труд, качество жизни, когнитивные функции, образ жизни.

Для цитирования: Васильев М. Д., Макарова Е. В., Костров А. А., Палевская С. А., Смбалян С. М. Здоровый образ жизни ученого как фактор профессионального долголетия и эффективности // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 14-20. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.002

Healthy lifestyle of a scientist as a factor for professional longevity and efficiency

Mikhail D. Vasiliev¹, ORCID: 0000 0003 1646 7345, m.vasilev@mail.ru

Ekaterina V. Makarova¹, ORCID: 0000-0003-3767-8475, rue-royal@inbox.ru

Aleksei A. Kostrov¹, ORCID: 0000-0001-7566-212X, Alexey.kostrov@profite.ru

Svetlana A. Palevskaya^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-9263-9407, svetpal1972@gmail.com

Siran M. Smbatyan^{1, 3}, ORCID: 0000-0002-1961-9458, smbsiran@mail.ru

¹ Federal State Scientific Institution Semashko National Research Institute of Public Health; 12 b. 1 Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky; 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia

Abstract. A study of the commitment of Russian scientists to a healthy lifestyle and an assessment of behavioral and social risk factors for reducing their professional activity was fulfilled. A cross-sectional study of a single-stage section of 213 researchers from state scientific institutions in Moscow was carried out. At the age of 23 to 78 years (mean age = 45.48 ± 15.33 years), 116 women, 97 men. It was found that in the group of Russian researchers about a quarter of the respondents did not follow the principles of a healthy lifestyle well enough (25.34%). The main problem was low physical activity, identified in 79.3% of the respondents, as well as: non-compliance with the principles of rational nutrition, primarily among scientists with a teaching load; low stress management skills among doctors who combine clinical practice with science; Difficulties in interpersonal relationships in people engaged only in scientific work. In addition, a high frequency of violations and problems that can lead to a decrease in professional effectiveness has been recorded. In 9.85%, probable cognitive impairments were detected, and not associated with the age of the scientist, in 3.28% there were signs of senile asthenia, in 2.34% — senile depression. Two-thirds lived in a sub-depressive state (74.6%). Only one fifth of the respondents (19.71%, $n = 42$) had no cognitive impairment, no asthenic syndrome, no depression. It was concluded that risk factors for reducing professional efficiency among scientists, such as: low physical activity, poor nutrition, low stress management skills, subdepressive state, are modifiable and can be corrected, which will lead to a lesser occurrence of asthenia and cognitive impairment. It is necessary to develop and implement programs for the prevention, early diagnosis and correction of risk factors among researchers in order to maintain their effectiveness in their work and prolong their professional longevity.

Keywords: professional longevity, scientists, doctors, teachers, intellectual work, quality of life, cognitive functions, lifestyle.

For citation: Vasiliev M. D., Makarova E. V., Kostrov A. A., Palevskaya S. A., Smbatyan S. M. Healthy lifestyle of a scientist as a factor for professional longevity and efficiency // *Lechaschi Vrach*. 2022; 7-8 (25): 14-20. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.002

Научная и исследовательская деятельность требует от ученого траты значительного объема собственных психических ресурсов, задействует как аналитические навыки, так и креативные способности, предполагает высокий уровень внимания и умение обрабатывать большие объемы информации и четко соблюдать методологию. Все это приводит к значительному психоэмоциональному напряжению [1, 2].

Есть мнение, что подобные перегрузки могут привести к профессиональному выгоранию и сформировать различные нарушения [3, 4]. При этом многие авторы отмечают благотворное влияние высокой интеллектуальной нагрузки в течение жизни на уровень когнитивных способностей в пожилом возрасте [5, 6].

Известно, что когнитивные функции снижаются с возрастом (процесс когнитивного старения) [7-10]. Данные литературы указывают, что в целом с возрастом происходит значимое снижение:

- исполнительных функций;
- кратковременной памяти;
- последовательности мышления;
- скорости обработки информации и называния;
- беглости речи;
- зрительной и вербальной памяти [11-13].

На основании предыдущих работ можно выделить две группы факторов: имеющих негативное влияние (артериальная гипертензия (АГ); уровень апополипротеина Е; наличие сахарного диабета (СД) 2 типа; ожирения; сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (ССЗ и ЦВЗ соответственно) [14-15]; и имеющих протективный эффект (уровень образования, интеллектуальная и физическая активность, отказ от курения, соблюдение диеты, отсутствие деменции в семейном анамнезе) [16-17].

Учитывая высокое значение научной деятельности для дальнейшего технологического развития стран, крайне важно поддерживать качество и эффективность работы ученых.

Несмотря на интерес к вопросу сохранения когнитивных способностей и профессионального долголетия, в зарубежных и отечественных источниках отсутствуют работы с чет-

кими количественными результатами, касающиеся риска потери или истощения эффективности профессиональной деятельности в течение трудовой жизни [18]. Кроме того, из-за недостаточной изученности этих вопросов отсутствуют сама методология и подходы к оценке факторов риска профессиональной деятельности. Таким образом, встает вопрос о разработке методики для оценки рисков с использованием определенного набора психофизиологических характеристик.

В исследовании V. Kalnysh и соавт. (2019 г.) разработана и апробирована математическая модель оценки факторов риска снижения профессиональной эффективности у работников электроэнергетики [19]. Авторы определили важные факторы, такие как:

- средняя скорость реакции, определенная по методике «квадрат — круг»;
- время правильного ответа, определенное по методике переключения внимания;
- время выполнения задания по методике адаптивности;
- кумулятивная ошибка;
- вариативность и количество ошибок.

Отмечено, что возраст не имел значительного влияния на риск снижения профессиональной эффективности [19].

В отечественной литературе отсутствуют данные об оценке профессиональной эффективности ученых, работающих в области медицинских наук в России [20-21]. Восполнение этого пробела знаний позволит разработать не только методологию оценки, но и меры по выявлению, профилактике и коррекции соответствующих факторов риска.

Целью настоящей работы стали исследование приверженности российских ученых здоровому образу жизни и оценка поведенческих и социально-бытовых факторов риска снижения их профессиональной активности.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в рамках поискового фундаментального исследования «Управление формированием эффективно-го профессионального долголетия научных работников» Минобрнауки. Было проведено поперечное исследование одномоментного среза образа жизни 213 научных сотрудников

государственных научных учреждений Москвы и Иванова (116 женщин и 97 мужчин). Возраст испытуемых составил от 23 до 78 лет ($45,48 \pm 15,33$ года).

При оценке общего состояния здоровья 28,31% участников имели хронические заболевания, 43,3% были практически и только 28,3% — полностью здоровы. При этом в структуре хронических заболеваний 50,0% составляет АГ (1-е место), 15,0% — СД и метаболические нарушения (2-е место) и 10% — онкологические заболевания (3-е место).

В возрастной структуре научных сотрудников, прошедших скрининг, 8,9% составили люди 20-30 лет ($n = 19$), 20,57% — 30-40 лет ($n = 44$), 17,9% — 40-50 лет ($n = 38$), 16,9% — 50-59 лет ($n = 36$), 16,4% — 60-69 лет ($n = 35$), 19,33% — старше 70 лет ($n = 41$).

Длительность научной деятельности колебалась от 1 года до 50 лет (медиана — 24,8 года). При этом в структуре работников, прошедших скрининг, наибольшей была доля лиц со стажем 20-30 лет (28,86%) и со стажем 5-10 лет (21,03%), далее шли научные сотрудники, имевшие стаж 30-40 (19,09%) и 40-50 лет (18,5%), относительно меньше было научных сотрудников со стажем от 1 до 5 лет (12,52%).

Испытуемым было предложено заполнить ряд анкет на русском языке в бумажном варианте:

- 1) «Когнитивный скрининг» McNair и Kahn (для оценки когнитивной нагрузки, когнитивной активности);
- 2) «Возраст не помеха» (интеллектуальный анамнез в молодости и среднем возрасте, интеллектуальная активность);
- 3) «Гериатрическая шкала депрессии» (ГШД);
- 4) Международный опросник «Профиль здорового образа жизни — ПРОЗОЖ» (Health promoting lifestyle profile — HPLP), валидированный для России.

Результаты

Возраст окончания школы в группе составил от 15 до 18 лет ($17,13 \pm 1,04$). Среди всех опрошенных 76,05% ($n = 162$) закончили обучение в аспирантуре или проходили его. У 73,70% ($n = 157$) была защищена кандидатская диссертация в среднем возрасте $35,53 \pm 3,44$ года (от 29 до 46 лет). У 44,6% также была защищена докторская диссертация ($n = 95$) в среднем возрасте $48,5 \pm 6,85$ года (от 38 до 57 лет).

Звание доцента получили 69,95% опрошенных ($n = 149$) в среднем возрасте $38,38 \pm 4,11$ года (от 33 до 49 лет), а 41,78% ученых ($n = 89$) также имели звание профессора, полученное в среднем возрасте $58,31 \pm 10,42$ года (от 45 до 66 лет). В выборке не присутствовали члены-корреспонденты РАН или академики. Параллельно с научной работой занимались преподавательской деятельностью 47,4% ($n = 101$) человек. В среднем педагогический стаж составил $17,15 \pm 7,20$ года (от 1 года до 25 лет).

Среди научных сотрудников 35,21% ($n = 75$) совмещали научную деятельность с клинической врачебной работой на момент опроса или в прошлом. В среднем врачебный стаж составил $16,06 \pm 5,93$ года (от 4 лет до 31 года). Только научной деятельностью занимались 37 человек (17,3% опрошенных).

В отношении социально-бытовых условий жизни 79,81% ученых ($n = 170$) были собственниками жилья, 20,18% жили на съемных квартирах ($n = 43$). В брак вступали 79,34% ($n = 169$), средний возраст создания семьи составил $26,77 \pm 4,79$ года (от 20 до 38 лет). Но лишь 53,84% из вступивших в брак ($n = 91$) сохранили его на момент проведения опроса. У 79,81% научных сотрудников ($n = 170$) были дети, от одного до трех (в среднем — $1,8 \pm 0,7$).

Таблица 1

Результаты скрининговых тестов [таблица составлена авторами] / Screening tests results [table compiled by the authors]

Шкалы	Результаты, баллы ($n = 213$)
«Когнитивный скрининг» (балл)	$27,23 \pm 11,26$
«Возраст не помеха» (балл)	$2,06 \pm 0,71$
«Гериатрическая шкала депрессии» (балл)	$7,38 \pm 3,19$

Когнитивные функции и признаки преждевременного старения

По результатам теста «Когнитивный скрининг» по методике McNair и Kahn у 89,67% ($n = 191$) участников отсутствовали нарушения когнитивных функций. У 10,3% научных сотрудников ($n = 22$) выявлены вероятные когнитивные нарушения (более 42 баллов). В среднем по результатам теста прошедшие его набрали $27,23 \pm 11,26$ балла, а именно от 9 до 49 баллов (табл. 1).

По результатам скрининга преждевременного старения с помощью опросника «Возраст не помеха» у 74,17% опрошенных ($n = 158$) не выявлено признаков старческой астении. Но 25,8% имели отклонения в тесте. У 22,5% ($n = 48$) определялась преастения, у 3,28% ($n = 7$) результаты соответствовали признакам старческой астении. Средний балл по тесту «Возраст не помеха» составил $2,06 \pm 0,71$ балла (от 0 до 5 баллов; табл. 1).

По результатам опросника «Гериатрическая шкала депрессии» только у 22,5% научных сотрудников не было депрессивного состояния ($n = 48$). У 74,6% выявлено субдепрессивное расстройство ($n = 159$), у 2,34% ($n = 5$) результаты соответствовали депрессии. Средний балл по ГШД составил $7,38 \pm 3,19$ (от 4 до 11 баллов, табл. 1).

При сравнении внутри общей выборки показателей групп разного вида деятельности обнаружилось, что у тех, кто совмещал научную работу с врачебной практикой, достоверно более ярко были выражены когнитивные нарушения и проявления астении в сравнении с группой участников, занимавшихся преподавательской деятельностью ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно), что может быть обусловлено более высоким уровнем стресса и нагрузки.

Общий балл по шкале «Когнитивного скрининга» положительно коррелировал со шкалами КЖ: «Общее здоровье» ($r = 0,48$, $p = 0,0032$), «Жизненная сила» ($r = 0,43$, $p = 0,002$), «Социальное функционирование» ($r = 0,61$, $p = 0,0001$), «Психическое здоровье» ($r = 0,59$, $p = 0,0003$). Корреляции с возрастом не выявлено ($p > 0,05$).

Только пятая часть респондентов (19,71%, $n = 42$) не имела ни когнитивных нарушений, ни астенического синдрома, ни депрессии, что ассоциировалось с лучшим качеством жизни по сравнению с остальными учеными, у которых имелись отклонения в скрининговых тестах (для физического здоровья — $p = 0,003$, для психического здоровья — $p = 0,001$).

У четвертой части ученых обнаружено снижение когнитивных функций, причем пяти участникам еще не было 35 лет, что можно объяснить наличием субдепрессии и депрессии.

Субдепрессивное состояние было самым распространенным отклонением в тестах (74,6% респондентов) и одинаково часто встречалось во всех возрастных группах. Синдром преастении и астении констатирован у четверти участников (25,8%), что говорит о высокой частоте этого состояния среди ученых ввиду высокой психоэмоциональной нагрузки.

Все ученые со старческой астенией страдали депрессией или субдепрессией. Снижение когнитивных функций не было связано с преастенией ($p > 0,05$).

Образ жизни научных сотрудников

В ходе изучения образа жизни российских научных сотрудников с помощью опросника ПРОЗОЖ в среднем можно говорить об удовлетворительной приверженности здоровому образу жизни (ЗОЖ) опрошенных лиц: средний балл в общей группе составил $132,75 \pm 56,31$. У большей части научных сотрудников (73,7%, $n = 157$) результат исследования попадал в диапазон «хорошее соблюдение принципов ЗОЖ». При этом результат «отлично» (более 169 баллов) зафиксирован только у 0,93% ($n = 2$). 2,34% ($n = 5$) ученых имели балл ниже 90, что говорит о плохом соблюдении принципов ЗОЖ. У 23,00% опрошенных ($n = 49$) зафиксирован результат «умеренно», табл. 2.

При анализе отдельных шкал опросника ПРОЗОЖ наибольшие проблемы выявлены с физической активностью (среднее значение — $12,28 \pm 5,70$ балла соответствует оценке «плохо») и управлением стрессом (среднее значение — $19,26 \pm 7,54$, что соответствует оценке «умеренно»). Наилучшие значения зафиксированы по шкалам «Межличностные отношения» и «Питание» (средние значения — $28,47 \pm 13,07$ и $25,70 \pm 11,8$ балла соответственно, что говорит об оценке «хорошо»). Возможны погрешности данных ввиду самозаполнения анкеты.

При детальном изучении ответов анкеты ПРОЗОЖ в общей группе обращают на себя внимание низкие баллы по вопросам, касающимся физической активности:

- 73,7% лиц не выполняли определенной программы упражнений регулярно;
- 71,8% не имели серьезной физической нагрузки 3 раза в неделю;
- 80,6% не занимались физической активностью в свободное время;
- 63,7% не выполняли силовые упражнения;
- 63,12% опрошенных отметили, что занимаются спортом недостаточно интенсивно;
- 61,2% скорее не получали физической нагрузки в повседневных условиях.

Из занимающихся спортом большинство отметили, что не замеряют пульс (66,8%) и не тренируются до его целевых значений (86,25%).

В отношении питания 72,3% научных сотрудников скорее предпочитали диету с низким содержанием холестерина, 81,2% скорее съедали 2-4 порции фруктов ежедневно, все

100% опрошенных съедали 3-5 порций овощей ежедневно, 93,1% потребляли 6-10 порций сложных углеводов в день, 58,0% съедали 2-3 порции молочных продуктов ежедневно, 100% старались не употреблять более 2-3 порций белковой пищи, 88,7%, как правило, завтракали. Тем не менее 88,9% скорее не читали этикетки на продуктах с целью изучения их состава, а 39,3% скорее не ограничивали содержание сахара и сахаросодержащих продуктов в пище.

Невысокие навыки управления стрессом проявлялись у научных сотрудников в следующем: 57,5% не каждый день находили время, чтобы расслабиться, 82,5% скорее не использовали никаких специальных техник, чтобы контролировать стресс, 93,6% отметили, что не прибегают к медитации или расслаблению хотя бы 20 минут в день, 83,6% опрошенных не были склонны замедляться, чтобы не слишком уставать на своей работе. При этом 86,8% спали скорее достаточно, 75,5% старались находить баланс между работой и отдыхом.

Достаточно высокая ответственность за свое здоровье проявлялась у научных сотрудников готовностью контактировать с врачами в отношении необычных проявлений и неприятных симптомов (71,8%), интересом к профилактике (79,2%) и альтернативным мнениям в отношении диагноза (84,4%). При этом 81,25% опрошенных отрицательно ответили на вопрос «Обследуетесь ли вы не реже 1 раза в месяц?», немногие интересовались программами здоровья (11,25%) и посещали их (3,75%).

В вопросе межличностных отношений научные сотрудники в целом были готовы обсуждать свои проблемы с близкими (84,0%), находили возможность для близких отношений (84,9%) и старались сохранять серьезные отношения с окружающими (95,4%). Среди опрошенных 76,2% старались решить конфликты с помощью дискуссии.

При средних показателях внутреннего роста большинство научных сотрудников были согласны, что положительно развиваются (53,1%), 96,1% смотрели в будущее, 70,6% работали на долгосрочные цели, 69,3% чувствовали себя умиротворенными, 96,8% были открыты для новых задач.

Детализированные ответы на опросник ПРОЗОЖ представлены в табл. 3.

Факторы риска снижения профессиональной эффективности

Суммируя полученные данные, можно говорить о том, что у тех, кто занимает должности научных сотрудников, отмечается достаточно высокая распространенность факторов риска снижения профессиональной эффективности. У 9,85% были выявлены вероятные когнитивные нарушения, причем не ассоциированные с возрастом ученого, у 3,28% наблюдались признаки старческой астении, у 2,34% — старческой депрессии. Две трети жили в субдепрессивном состоянии (74,6%). Четверть научных сотрудников недостаточно хорошо соблюдала принципы здорового образа жизни (25,34%). Основной проблемой была низкая физическая активность, выявленная у 79,3% опрошенных (табл. 4).

При разделении группы ученых по специфике профессиональной деятельности нами были выявлены особенности в распределении факторов риска снижения профессиональной эффективности. Так, преастения и астения значимо чаще встречались в группе врачей, занимающихся научной работой ($p < 0,01$; табл. 4).

Субдепрессивное состояние реже всего наблюдалось у лиц, занимающихся только научной деятельностью, а чаще всего — у ученых-врачей (разница между группами достоверна при $p < 0,05$).

Таблица 2

Результаты опросника ПРОЗОЖ [таблица составлена авторами] / Results questionnaire Health Promoting Lifestyle Profile — HPLP-II [table compiled by the authors]

Шкалы	Результаты, баллы ($n = 213$)
Ответственность за здоровье	$21,6 \pm 9,44$
Физическая активность	$12,28 \pm 5,70$
Питание	$25,70 \pm 11,8$
Внутренний рост	$22,31 \pm 10,7$
Межличностные отношения	$28,47 \pm 13,07$
Управление стрессом	$19,26 \pm 7,54$
Общая шкала	$132,75 \pm 56,31$

Таблица 3

Детализированные результаты ответов на опросник ПРОЗОЖ в общей группе (n = 213) [таблица составлена авторами] / Detailed questionnaire response results Results questionnaire Health Promoting Lifestyle Profile – HPLP-II (n = 213) [table compiled by the authors]

Вопросы	Не согласен	Скорее не согласен	Скорее согласен	Полностью согласен
Обсуждаю свои проблемы и сомнения с близкими	0%	16,25%	60,3%	23,75
Предпочитаю диету с низким содержанием жиров и холестерина	7,5%	20%	64,3%	8,12%
Описываю любые необычные проявления или симптомы врачу	14,37%	13,75%	66,8%	5,0%
Выполняю определенную программу упражнений	33,12%	40,62%	13,12%	12,5%
Достаточно сплю	12,5%	0%	18,12%	68,75%
Чувствую, что положительно расту и развиваюсь	0,62%	46,25%	50,62%	2,5%
С легкостью хвалю других за достижения	0%	1,25%	32,5%	66,25%
Ограничиваю употребление сахара и сахаросодержащих продуктов	2,5%	36,87%	31,87%	28,75%
Читаю или слушаю программы про здоровье	29,37%	35,0%	24,37%	11,25%
Выполняю серьезную физическую нагрузку не менее 3 раз в неделю	71,8%	20,62%	7,5%	0%
Каждый день я нахожу время для того, чтобы расслабиться, отдохнуть	42,5%	15%	26,25%	16,25%
Верю, что в моей жизни есть цель	5,0%	9,37%	61,25%	24,37%
Сохраняю значимые и серьезные отношения с окружающими	0,62%	3,75%	76,25%	19,37 %
Съедаю 6-11 порций хлеба, зерновых или цельнозерновых макаронных изделий каждый день	12,5%	80,62%	5,62%	1,25%
Переспрашиваю специалистов, занимающихся моим здоровьем, для того, чтобы понять их инструкции	13,12%	6,87%	73,75%	6,25%
Достаточно интенсивно занимаюсь спортом или физической нагрузкой	63,1%	35,0%	1,87%	0%
Принимаю то, что не могу изменить	0%	0%	0%	100%
Смотрю в будущее	0%	3,75%	79,37%	16,87%
Провожу время с близкими друзьями	0,62%	31,2 %	38,75%	29,37%
Съедаю 2-4 порции фруктов ежедневно	1,87%	16,87%	45,62%	35,62%
Интересуюсь альтернативным мнением по поводу поставленного мне диагноза	2,5%	13,12%	78,75%	5,62%
Занимаюсь плаванием или танцами или езжу на велосипеде в свободное время	80,6%	4,37%	13,12%	2,5%
Когда ложусь спать, концентрируюсь на приятных мыслях	3,12%	25,62%	71,25%	0%
Чувствую себя довольным и умиротворенным	1,25%	29,37%	53,12%	16,25%
С легкостью проявляю заботу, любовь и тепло по отношению к другим	0%	19,37 %	67,5%	13,12%
Съедаю 3-5 порций овощей ежедневно	0%	0%	0%	100%
Обсуждаю волнующие меня вопросы о здоровье с разными специалистами	0%	28,12%	53,75%	18,12%
Делаю силовые упражнения по крайней мере 3 раза в неделю	63,7%	36,25%	0%	0%
Использую специальные техники, чтобы контролировать стресс	80,0%	2,5%	5,62%	12,5%
Работаю на долгосрочные цели	13,75%	16,25%	68,12%	2,5%
Нахожу понимание у людей, которые мне дороги, и они также меня понимают	0%	12,5%	16,87%	70,2%
Съедаю 2-3 порции молока, йогурта или сыра ежедневно	1,25%	28,75%	31,25%	26,87%
Обследуюсь не реже чем раз в месяц на предмет опасных изменений или угрожающих признаков	81,2%	15,0%	2,5%	1,25%
Получаю физическую нагрузку в повседневных условиях	8,1%	53,12%	22,5%	16,25%
Стараюсь сбалансировать время между работой и отдыхом	10,0%	19,3%	66,25%	4,37%
Считаю, что каждый день приносит что-то новое, необычное и требующее усилий	3,12%	62,5%	19,37 %	15,0%
Нахожу возможности для близких отношений	0%	15,0%	43,75%	41,25%
Съедаю не более 2-3 порций белковой пищи	0%	0%	100%	0%
Интересуюсь у врачей, как лучше заботиться о своем здоровье	3,75%	26,87%	52,5%	16,87%
Замеряю свой пульс во время физических нагрузок	66,8%	28,75%	1,25%	2,5%
Провожу 15-20 минут расслабляясь или медитирую ежедневно	51,8 %	41,87%	3,12%	3,12%
Знаю, что важно для меня в жизни	0%	3,75%	55,0%	41,25%
Меня поддерживают люди, с которыми я общаюсь	12,5%	4,37%	20,62%	62,5%
Читаю этикетку на продуктах, чтобы узнать их состав, соотношение вредных и полезных элементов	8,1%	80,62%	9,37%	2,5%
Посещаю специальные образовательные программы по здоровью	66,8%	29,37%	3,75%	0%
Достигаю целевого пульса, когда тренируюсь	86,2%	11,87%	0,62%	1,25%
Замедляюсь, чтобы не слишком уставать	49,3%	34,37%	16,25%	0%
Чувствую себя связанным с некой силой, большей, чем я сам	5,62%	48,75%	39,37%	6,25%
Разрешаю конфликты с помощью дискуссий и компромиссов	0%	23,75%	75,0%	1,25%
Завтракаю	0%	11,25%	15,62%	73,12%
Когда необходимо, обращаюсь за помощью и советом	0%	0%	88,75%	11,25%
Открыт для нового опыта и сложных задач	0%	3,12%	80,62%	16,25%

Сводные данные в исследуемых группах [таблица составлена авторами] / Summary data in the study groups [table compiled by the authors]

Таблица 4

Фактор риска	Все (n = 213)	Ученые (n = 37)	Ученые-врачи (n = 75)	Преподаватели (n = 101)
Наличие когнитивных нарушений	9,85%	10,8%	10,6%	8,9%
Наличие преастении	22,5%	21,62%	26,6%*	19,8%
Наличие синдрома астении	3,28%	2,7%	4,0%**	2,9%
Субдепрессивное состояние	74,6%	62,16%	81,3%**	74,25%
Старческая депрессия	2,34%	2,7%	2,6%	1,9%
Здоровый образ жизни ведется плохо	2,34%	2,7%	4,0%*	0,9%
Здоровый образ жизни ведется умеренно	23,0%	24,3%	24%	21,7%
Низкая ответственность за здоровье	4,6%	0%*	0%*	9,9%
Низкая физическая активность	79,37%	85,0%	95,6%* **	67,56%*
Плохое питание	2,8%	2,7%	1,3%*	3,9%
Слабый внутренний рост	1,4%	2,7%	1,3%	0,9%**
Плохой навык межличностных отношений	0,93%	5,4%	0%**	0%**
Плохое управление стрессом	2,34%	0%	5,3%* **	0%

Примечание. * Различия достоверны между группой преподавателей; ** различия достоверны между группой ученых; $p < 0,05$.

Врачи также хуже других придерживались здорового образа жизни, особенно в сравнении с преподавателями ($p < 0,01$), сложнее управляли стрессом как в сравнении с учеными, так и с преподавателями ($p < 0,001$). В отношении физической активности лучшие показатели были у преподавателей, самые низкие — у врачей ($p < 0,01$; табл. 4).

Выводы

1. В исследованной нами группе российских научных сотрудников около четверти респондентов недостаточно хорошо соблюдали принципы здорового образа жизни (25,34%). Основными проблемами были: низкая физическая активность, выявленная у 79,3% опрошенных, а также несоблюдение принципов рационального питания, в первую очередь учеными с преподавательской нагрузкой; низкие навыки управления стрессом у врачей, совмещающих клиническую практику с наукой; трудности в межличностных отношениях у занимающихся только научной работой.

2. Кроме того, зафиксирована высокая частота нарушений и проблем, способных привести к снижению профессиональной эффективности. У 9,85% были выявлены вероятные когнитивные нарушения, причем не ассоциированные с возрастом ученого, у 3,28% наблюдались признаки старческой астении, у 2,34% — старческой депрессии. Две трети жили в субдепрессивном состоянии (74,6%). Только пятая часть респондентов (19,71%, $n = 42$) не имела ни когнитивных нарушений, ни астенического синдрома, ни депрессии.

3. Такие факторы риска снижения профессиональной эффективности среди ученых, как низкая физическая активность, нерациональное питание, низкие навыки управления стрессом, субдепрессивное состояние, относятся к модифицируемым и могут быть скорректированы, что приведет к более редкой встречаемости астении и когнитивных нарушений.

4. Необходимы разработка и внедрение программ профилактики, ранней диагностики и коррекции факторов риска у научных сотрудников с целью поддержания эффективности их работы и продления профессионального долголетия. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование выполнено в рамках поискового фундаментального исследования «Управление формированием эффективного профессионального долголетия научных работников» Минобрнауки.

FUNDING. The research was carried out within the framework of the basic research «Management of the formation of effective professional longevity of scientists» of the Ministry of Education and Science, Russia.

Литература/References

1. Minnibaev T. Sh. Topical issues of university hygiene at the present stage. Health, education of children and young adults in XXI century. Health & Education Millennium World congress, 2004.
2. Ackerman P. L., Kanfer, Goff M. Cognitive and non cognitive determinants and consequences of complex skill acquisition // Journal of Experimental Psychology. Applied; 1 (4): 270-304. DOI: 10.1037/1076-898X.1.4.270.
3. Tucker A. M., Stern Y. Cognitive reserve in aging // Current Alzheimer Research. 2011; 8: 354-360. DOI: 10.2174/156720511795745320.
4. Гаджиев Г. Д., Гречаный Г. В. Влияние производственных факторов на показатели заболеваемости сотрудников научно-исследовательских институтов Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Наук // Сибирский медицинский журнал. 2007; 3: 70-73.
[Gadzhiev G. D., Grechany G. V. Influence of production factors on the incidence rates of employees of research institutes of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences // Siberian Medical Journal. 2007; 3: 70-73. (In Russ.)]
5. Ратай Т. В., Тарасенко И. И. Научные кадры: тенденция снижения сохраняется. Экспресс-информация ИСИЭЗ НИУ ВШЭ «Наука, технологии, инновации». НИУ ВШЭ, 2019.
[Ratay T. V., Tarasenko I. I. Scientific personnel: the downward trend continues. Express information ISSEK NRU HSE «Science, technology, innovation». NRU HSE, 2019. (In Russ.)] URL: https://issek.hse.ru/data/2019/09/25/1540060251/NTI_N_145_25092019.pdf.
6. Dellenbach M., Zimprich D. Typical intellectual engagement and cognition in old age // Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2008; 15 (2): 208-231. DOI: 10.1080/13825580701338094.

7. Imlach A. R., Ward D. D., Stuart K. E., Summers M. J., Valenzuela M. J., King A. E., Saunders N. L., Summers J., Srikanth V. K., Robinson A., Vickers J. C. Age is no barrier: predictors of academic success in older learners // NPJ Sci Learn. 2017; 2: 13. DOI: 10.1038/s41539-017-0014-5.
8. Aschwanden D., Schumacher V., Zimmermann K., Werner C., Mathias Allemand M., Zimprich D., Martin M. Do Professors Better Maintain Cognitive Functioning in Older Age? // Gero Psych. 2019; 32: 5-17. DOI: 10.1024/1662-9647/A000201.
9. Ivanov I. V., Antonov A. G., Kaganov V. M. Effect of Psychophysiological Qualities Tank Subunits Commanders on Efficiency of Activity // V Rus Mil Med Ac. 2015; 2 (50): 133-138.
10. Head D., Kennedy K. M., Rodrigue K. M., Raz N. Age differences in perseveration: cognitive and neuroanatomical mediators of performance on the Wisconsin Card Sorting Test // Neuropsychologia. 2009; 47 (4): 1200-1203. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.003. Epub 2009 Jan 8.
11. Singh-Manoux A., Kivimaki M., Glymour M. M., Elbaz A., Berr C., Ebmeier K. P., Ferrie J. E., Dugravot A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study // BMJ. 2012; 344: d7622. DOI: 10.1136/bmj.d7622.
12. Eckert M. A. Slowing down: age-related neurobiological predictors of processing speed // Front Neurosci. 2011; 5: 25. DOI: 10.3389/fnins.2011.00025.
13. Shleptsova M. V., Frolova E. V. The prevalence of the main geriatric syndromes in the practice of an outpatient geriatrician and the possibilities of their correction // Russian Family Doctor. 2018; 22 (2): 30-36. DOI: 10.17816/RFD2018230-36.
14. Christensen H., Henderson A. S., Griffiths K., Levings C. Does ageing inevitably lead to declines in cognitive performance? A longitudinal study of elite academics // Personality and Individual Differences. 1997; 23: 67-78. DOI: 10.1016/S0191-8869(97)00022-6.
15. Massé R., Poulin C., Dassa C., Lambert J., Bélair S., Battaglini A. The structure of men.
16. Vilas Boas A. A., Morin E. Quality of working life in public higher education institutions: The perception of Brazilian and Canadian professors // International Journal of Business and Social Science. 2013; 4 (12): 67-77. URL: <http://www.ijbssnet.com/journal/index/2127>.
17. Кузнецова А. Р. Особенности подготовки научных кадров для системы образования в Российской Федерации. В сб.: Современное образование: технологии, методика, наука, 2018. С. 45-48.
[Kuznetsova A. R. Features of training scientific personnel for the education system in the Russian Federation. In collection: Modern education: technology, methodology, science. 2018. S. 45-48. (In Russ.)]
18. De Paula A. V. D., Boas A. A. V. Well-being and Quality of Working Life of University Professors in Brazil. Chapter 10 in Quality of Life and Quality of Working Life. 2017. DOI: 10.5772/intechopen.70237.
19. Kalnysh V., Stasyshyn R., Olishevych M. Risk Evaluation of Loss in Professional Efficiency, Health, and Work Safety Using Psychophysiological Factors // Internal Medicine and Medical Investigation Journal. 2019. E-ISSN: 2474-7750. <http://dx.doi.org/10.24200/imminv.xxxxxx>.
20. NNA, Shamsuddin N. R., Razali N. M., Hadi A. A., Ismail A. A comparative study of health-related quality of life among academicians – A case study. 2012 International Conference on Statistics in Science, Business and Engineering (ICSSBE). doi:10.1109/icssbe.2012.6396569.
21. Исаев А. А., Никифоров Г. С., Родионова Е. А. Психология профессионального здоровья: обзор концепций // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. 2019; 2 (32): 114-122.
[Isaev A. A., Nikiforov G. S., Rodionova E. A. Psychology of occupational health: an overview of concepts // Scientific notes of the St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work. 2019; 2 (32): 114-122. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Васильев Михаил Дмитриевич, к.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного научного учреждения Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья

имени Н. А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1; m.vasilev@mail.ru

Макарова Екатерина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного научного учреждения Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1; rue-royal@inbox.ru

Костров Алексей Александрович, лаборант-исследователь Федерального государственного научного учреждения Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1; Alexey.kostrov@profite.ru

Палевская Светлана Александровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного научного учреждения Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1; заведующая кафедрой менеджмента института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89; svetpal1972@gmail.com

Смбатян Сиран Мануковна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного научного учреждения Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1; ведущий научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2; smbiran@mail.ru

Information about the authors:

Vasilev Mikhail Dmitrievich, MD, Senior Researcher, Federal State Scientific Institution Semashko National Research Institute of Public Health; 12 b. 1 Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia; m.vasilev@mail.ru

Makarova Ekaterina Vladimirovna, MD, Senior Researcher, Federal State Scientific Institution Semashko National Research Institute of Public Health; 12 b. 1 Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia; rue-royal@inbox.ru

Kostrov Aleksey Alexandrovich, laboratory researcher, Federal State Scientific Institution Semashko National Research Institute of Public Health; 12 b. 1 Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia; Alexey.kostrov@profite.ru

Palevskaya Svetlana Alexandrovna, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal State Scientific Institution Semashko National Research Institute of Public Health; 12 b. 1 Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia; Head of the Department of Management of the Institute of Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; svetpal1972@gmail.com

Smbatyan Siran Manukovna, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal State Scientific Institution Semashko National Research Institute of Public Health; 12 b. 1 Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia; Leading Researcher, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky; 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia; smbiran@mail.ru

Поступила/Received 30.05.2022

Принята в печать/Accepted 03.06.2022

Случай поздней диагностики клинического фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония»

П. В. Алябьева¹, ORCID: 0000-0002-8833-1052, polina-moscaleva@yandex.ru

М. А. Храмченко¹, ORCID: 0000-0002-6164-1659, clery6796@mail.ru

Н. А. Шнайдер^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-2840-837X, naschnaider@yandex.ru

Д. С. Каскаева¹, ORCID: 0000-0002-0794-2530, dashakas.ru@mail.ru

М. М. Петрова¹, ORCID: 0000-0002-8493-0058, stk99@yandex.ru

Р. Ф. Насырова², ORCID: 0000-0003-1874-9434, nreginaf77@gmail.com

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Резюме. На сегодняшний день особое внимание уделяется вопросам коморбидности особенно часто встречающихся нозологий ввиду активного внедрения в клиническую практику принципов индивидуального подхода к лечению каждого пациента. Настоящая статья посвящена клиническому фенотипу «головная боль напряжения и артериальная гипертония». Большое значение имеет его своевременная диагностика, так как вовремя поставленный правильный диагноз позволит увеличить эффективность и безопасность лечения, улучшить качество жизни пациентов, а также уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений. В данной статье представлен клинический случай пациентки 56 лет, обратившейся в Отделение общей врачебной практики Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого с жалобами на учащение приступов хронической головной боли. В анамнезе имеется длительный стаж головной боли и повышения артериального давления, отягощенный наследственный анамнез со стороны матери по головной боли напряжения и артериальной гипертонии. Длительное время занималась самолечением и имела низкую комплаентность к гипотензивной и обезболивающей терапии. В ходе проводимого обследования, включающего неврологический осмотр, использование специализированных шкал и опросников для оценки наличия когнитивно-аффективных расстройств, оценку субъективного ощущения боли с помощью цифровой аналоговой шкалы, выполнение лабораторных и инструментальных методов исследования, ночного респираторного мониторинга, а также анализ дневника головной боли, индексов времени, потерянного из-за головной боли, и влияния головной боли, шкал дневной сонливости и ответа на терапию головной боли, было выявлено два заболевания — головная боль напряжения и артериальная гипертония, протекающие самостоятельно и независимо друг от друга, но при этом существенно утяжеляющие течение друг друга (т. е. клинический фенотип). С учетом полученных результатов терапия была скорректирована, пациентка поставлена на учет к неврологу, кардиологу. Сделан вывод о важности комплексного и междисциплинарного подхода в ведении пациентов с клиническим фенотипом «головная боль напряжения и артериальная гипертония».

Ключевые слова: головная боль напряжения, артериальная гипертония, коморбидность.

Для цитирования: Алябьева П. В., Храмченко М. А., Шнайдер Н. А., Каскаева Д. С., Петрова М. М., Насырова Р. Ф. Случай поздней диагностики клинического фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертония» // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 21-26. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.003

A case of late diagnosis of the clinical phenotype «tension-type headache and arterial hypertension»

Polina V. Alyabieva¹, ORCID: 0000-0002-8833-1052, polina-moscaleva@yandex.ru

Mariya A. Khrumchenko¹, ORCID: 0000-0002-6164-1659, clery6796@mail.ru

Nataliya A. Shnaider^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-2840-837X, naschnaider@yandex.ru

Darya. S. Kaskaeva¹, ORCID: 0000-0002-0794-2530, dashakas.ru@mail.ru

Marina M. Petrova¹, ORCID: 0000-0002-8493-0058, stk99@yandex.ru

Regina F. Nasyrova², ORCID: 0000-0003-1874-9434, nreginaf77@gmail.com

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia
² Federal State Budgetary Institution V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3 Bekhterev Str., Saint Petersburg, 192019, Russia

Abstract. Today special attention is paid to the issues of comorbidity of particularly common nosologies due to the active introduction into clinical practice of the principles of an individual approach to the treatment of each patient. This article is devoted to the clinical phenotype «tension-type headache and arterial hypertension». Its timely diagnosis is of great importance, as a timely correct diagnosis will increase the effectiveness and safety of treatment, improve the quality of life of patients, as well as reduce the risk of cardiovascular complications. This article presents a clinical case of a 56-year-old patient who applied to the Department of General Medical Practice of Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University with complaints of increased frequency of attacks of chronic headache. She had a long history of headache and high blood pressure, burdened with a hereditary history on the mother's side of tension-type headache and arterial hypertension. She had been self-medicating for a long time and had low compliance with hypotensive and analgesic therapy. During the examination, which includes neurological examination, the use of specialized scales and questionnaires to assess the presence of cognitive-affective disorders, the assessment of the subjective sensation of pain using a digital analog scale, laboratory and instrumental research methods, night respiratory monitoring, as well as analysis of the headache diary, indices of time lost due to headache, and the effects of headache, daytime sleepiness scales and response to headache therapy, two diseases of tension-type headache and arterial hypertension were identified, proceeding independently and independently of each other, while significantly aggravating the course of each other (i.e. clinical phenotype). Taking into account the results obtained, the therapy was adjusted, the patient was registered with a neurologist, cardiologist. The conclusion is made about the importance of an integrated and interdisciplinary approach in the management of patients with the clinical phenotype «tension-type headache and arterial hypertension».

Keywords: tension-type headache, arterial hypertension, comorbidity.

For citation: Alyabieva P. V., Kravchenko M. A., Shnaider N. A., Kaskaeva D. S., Petrova M. M., Nasyrova R. F. A case of late diagnosis of the clinical phenotype «tension-type headache and arterial hypertension» // *Lechaschi Vrach.* 2022; 7-8 (25): 21-26. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.003

Сегодня проблема полиморбидности и коморбидности заболеваний, а также полипрагмазии становится все более актуальной. На современном этапе развития медицинской науки стала очевидной необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению каждого пациента. Одним из коморбидных состояний, важных в неврологии и кардиологии, является фенотип головной боли напряжения (ГБН) и артериальной гипертензии (АГ) [1, 2].

ГБН — это наиболее распространенная форма первичной головной боли (ГБ). Практически каждый человек хотя бы раз в жизни сталкивался с эпизодом ГБН. Однако за медицинской помощью к неврологу чаще обращаются пациенты с более тяжелыми формами ГБН: частой эпизодической и хронической, а также лекарственно-зависимой (абузусной) ГБ, которая часто осложняет ГБН в связи с высокой частотой самолечения и поздним обращением пациентов к врачу [3]. Поэтому, в зависимости от дизайна исследования, размах эпидемиологических показателей ГБН очень большой: от 13% до 86% в зарубежных и от 22% до 78% в российских исследованиях. В среднем общемировая распространенность ГБН составляет 32%, при этом у 4,4% она носит хронический характер [4].

АГ, в свою очередь, — это одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Приблизительно каждый третий житель планеты имеет повышенные цифры артериального давления (АД), причем с возрастом они увеличиваются до 50–65% [5], и лишь около четверти таких пациентов достигают целевых цифр АД, что втрое увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для оставшихся 75% [6]. Такие статистические показатели могут быть связаны в том числе и с низкой комплаентностью пациентов с АГ к приему гипотензивных препаратов, отсутствием регулярного самоконтроля АД, а также оценкой больными АГ уровня своего АД только по сопутствующим субъективным симптомам.

Взаимное влияние ГБН и АГ изучается уже на протяжении 20 лет. Большой пул исследований демонстрирует высокую распространенность данного клинического фенотипа — от 50% до 93%. Так, у 30% пациентов с первичной ГБ в анамнезе имеется АГ (причем среди пациентов с ГБН распространенность АГ в 2 раза выше, чем у больных с мигренью). В то же время 85% пациентов с АГ предъявляют жалобы на ГБ (причем распространенность ГБН среди них составляет 50%) [7–10].

Несмотря на наличие в Международной классификации ГБ третьего пересмотра (МКГБ-III, 2018) четких критериев постановки диагноза ГБН, понятие гипертонической ГБ по-прежнему существует, а практикующие врачи первичного звена здравоохранения допускают ошибки в дифференциальной диагностике ГБН и ГБ при эпизодах повышения АД. При анализе критериев МКГБ-III становится понятно, что ГБ у пациентов с АГ может быть либо первичной, либо вторичной [11]. В первом случае речь чаще всего идет именно о ГБН, а значит, о коморбидности этих состояний и клиническом фенотипе «ГБН + АГ». А во втором случае мы имеем дело либо с абузусной ГБ на фоне приема обезболивающих или гипотензивных препаратов, либо с ГБ, связанной с нарушением гомеостаза и возникающей на фоне повышения систолического АД выше 180 мм рт. ст. и/или диастолического АД выше 120 мм рт. ст., то есть на фоне развития гипертонического криза [1].

Важно понимать, что в анамнезе одного и того же пациента с АГ может быть несколько форм ГБ, как первичных [2, 12], так и вторичных [13]. Необходимо помнить, что если при вторичной ГБ есть очевидный провоцирующий фактор, то в случае первичной ГБ (ГБН в частности) существуют два самостоятельных заболевания, которые протекают параллельно и при этом существенно отягощают течение друг друга. В данном случае нет патогенетической причинно-следственной связи, однако имеются общие патогенетические звенья в развитии каждого самостоятельного

заболевания, которые под одновременным воздействием экзо- и эндогенных триггеров ведут к утяжелению течения заболеваний [1].

Чтобы своевременно распознать ГБН у пациента с АГ и избежать диагностических ошибок, можно воспользоваться специализированными шкалами и опросниками для объективизации ГБ [14], так как от правильной и ранней диагностики зависят дальнейшая тактика ведения пациента, эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

Клинический случай

Пациентка А., 56 лет, обратилась в отделение общей врачебной практики Красноярского ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого по поводу учащения эпизодов хронической ГБ давящего и пульсирующего характера, по типу обруча, умеренной интенсивности, длительностью до суток.

Из анамнеза известно, что ГБ дебютировала примерно в возрасте 30 лет. Пациентка за медицинской помощью не обращалась, занималась самолечением. Эпизодически принимала ненаркотические анальгетики (метамизол натрия) в комбинации с миорелаксантами (дротаверин, питофенон, фенпивериния бромид) с относительно удовлетворительным преходящим эффектом. Диагноз первичной ГБ не был уточнен. Из дополнительных методов лечения отмечает разовые курсы (менее 1 месяца) приема антидепрессантов (амитриптилин, пипофезин) и единичные курсы иглорефлексотерапии с положительным, но нестойким эффектом. Комплаентность к приему антидепрессантов была низкой.

Пациентка начала обращать серьезное внимание на ГБ спустя 13 лет после ее дебюта, когда был установлен диагноз АГ, проводя причинно-следственную связь между этими состояниями (эпизодами ГБ и подъемом АД). Со слов пациентки, она может «предсказать подъем АД» по таким симптомам, как ГБ, звон в ушах, напряжение перикраниальных мышц и покраснение лица. Однако по мере увеличения анамнеза АГ связь между эпизодами ГБ и подъемом АД стала нечеткой или отсутствовала, а самолечение

ГБ перестало быть эффективным. Это стало беспокоить пациентку, в связи с чем она обратилась на консультацию к кардиологу нашей клиники и для уточнения характера ГБ была направлена на консультацию к неврологу.

Большая утверждает, что на момент дебюта ГБН эпизоды ГБ беспокоили ее около 1-3 раз в неделю (менее 15 эпизодов в месяц). В процессе настоящего осмотра пациентка отмечает, что эпизоды ГБ возникают 4-5 раз в неделю (более 15 эпизодов в месяц). Частота приступов ГБ значительно увеличилась после перенесенного 4 месяца назад серьезного эмоционального стресса (январь 2021 г.) — смерть супруга в результате осложнений COVID-19. Сама пациентка также перенесла COVID-19-индуцированную пневмонию со среднетяжелым течением (январь 2021 г.). В анамнезе от апреля 2021 г. — гипертонический криз с максимальным повышением АД до 200/110 мм рт. ст. (была госпитализирована в кардиологическое отделение Краевой клинической больницы г. Красноярск). К моменту настоящего обращения установлен клинический диагноз сопутствующего заболевания: «I10 Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Медикаментозно адаптирована к цифрам АД 110/60 мм рт. ст.» (рис.).

Наследственный анамнез отягощен по ГБН и АГ по материнской линии (у матери ГБН с 30-40 лет, АГ — после 45 лет). Пациентка — единственный ребенок в семье.

Пациентка ведет малоподвижный образ жизни, особенно после смерти супруга, помощь ей оказывают дети. Живет в сельской местности, не трудоустроена. Вредные привычки (прием алкоголя и курение) отрицает.

Оценка привычной интенсивности ГБН по цифровой аналоговой шкале (ЦАШ) [14]: 3-5 баллов (от легкой до умеренной интенсивности).

Неврологический статус: сознание ясное. Интеллект и критика сохранены. Эмоционально лабильна, но доброжелательна. Высокая эмоциональная возбудимость (57 баллов) по шкале эмоциональной возбудимости (нейротизма) в модификации А. А. Рукавишникова и М. В. Соколовой [15, 16].

Астенодепрессивный синдром:

- оценка по тесту Спилберга [15, 16] — высокая личностная (74 балла) и ситуативная (76 баллов) тревожность;
- по методике самооценки ТФАР (тревожность, фрустрированность, агрессивность, ригидность) [15, 16] выявлен высокий уровень (15 баллов) общей личностной тревожности;
- по опроснику депрессии Бека [15, 16] отмечается явно выраженная депрессия: общая оценка — 38 баллов; по когнитивно-аффективной субшкале — 24 балла (явная выраженность симптомов), по субшкале соматических проявлений депрессии — 14 баллов (явная выраженность симптомов);
- по шкале тревоги Гамильтона [15] — тревожное состояние (32 балла);
- по шкале депрессии Гамильтона [15] — «большой депрессивный эпизод» (20 баллов, клинически выраженная депрессия).

Черепно-мозговые нервы интактны.

Двигательная сфера: при пальпации отмечается напряжение перикраниальных мышц (по шкале выраженности напряжения перикраниальных мышц [14]: височных — 2-3 балла; трапециевидных — 4 балла; мышц задней поверхности шеи — 3 балла). Видимых мышечных атрофий нет. Объем активных и пассивных движений верхних и нижних конечностей полный. Тонус мышц верхних и нижних

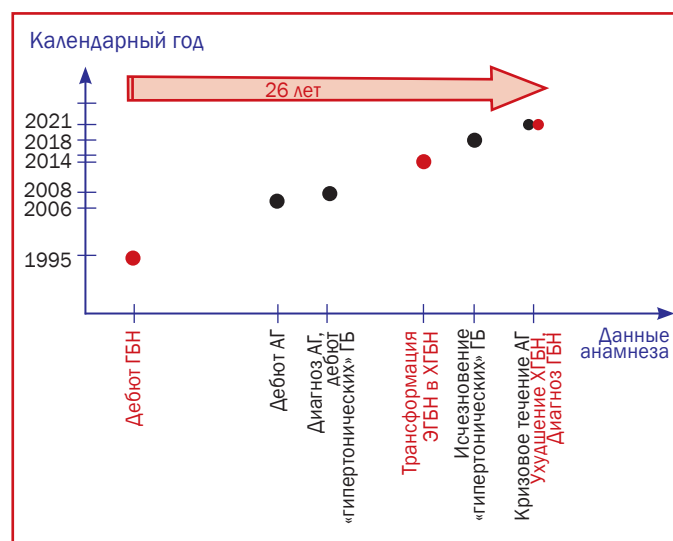


Рис. История развития фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия» у пациентки А., 56 лет [составлено авторами] / The history of the phenotype «tension-type headache and arterial hypertension» in patient A., 56 years old [compiled by the authors]

конечностей нормальный, сила мышц в них сохранена (по 5 баллов). Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Патологических рефлексов нет.

Чувствительная сфера: локальная болезненность перикраниальных мышц при пальпации. Нарушений поверхностных и глубоких видов чувствительности нет. Менингеальных знаков нет.

Координаторная сфера: при стойке и ходьбе устойчива. Пальценосовую и коленнопяточную пробу выполняет уверенно. В позе Ромберга без нагрузки и с нагрузочными пробами устойчива.

Нарушений тазовых функций нет.

Соматический статус: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычной окраски, периферических отеков нет. Рост 160 см, вес 69 кг, индекс массы тела (ИМТ) = 27 кг/м² (избыточная масса тела). В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 65 в мин. АД на момент осмотра — 124/70 мм рт. ст.

Дополнительные методы исследования:

Клинический анализ крови: гемоглобин — 125 г/л; эритроциты — $3,95 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты — $6,97 \times 10^9$ /л; СОЭ — 10 мм/ч; тромбоциты — 227×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,56 ммоль/л; креатинин — 86 мкмоль/л; мочевины — 6,3 ммоль/л; АЛТ — 21,7 Ед/л; АСТ — 19,6 Ед/л; билирубин общий — 19 мкмоль/л; холестерин общий — 4,84 ммоль/л; калий — 4,53 ммоль/л; натрий — 145 ммоль/л; хлор — 106 ммоль/л.

Иммуноферментный анализ крови: SARS-CoV-2-IgM — положительно, коэффициент позитивности (КП) — 2,1; SARS-CoV-2-IgG — положительно, коэффициент позитивности (КП) — 12,3; Ag SARS-CoV-2 — отрицательно.

Клинический анализ мочи: без патологии.

Электрокардиограмма — ритм синусовый с ЧСС 64 в 1 мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Компьютерная томография головного мозга — без видимой патологии.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: состояние легких — расправлены; пневматизация легочной ткани — не изменена; легочный рисунок — не изменен; корни легких — структурные; плевральные полости свободны.

Ночной респираторный мониторинг: продолжительность исследования — 5 часов 42 минуты. Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) — 8,2 (1-я степень тяжести синдрома апноэ/гипопноэ сна). Минимальная сатурация — 71% (критическая), 8 эпизодов десатурации менее 80% за период исследования. Максимальная сатурация — 99% (норма). Средняя сатурация — 96,8% (норма).

При анализе дневника ГБ (время ведения — 4 недели) частота эпизодов составила 21. ГБ была давящего (8 эпизодов) и пульсирующего (13 эпизодов) характера; двухсторонней (лоб, виски, затылок); «незначительной» (17 эпизодов) и «сильной» (4 эпизода) интенсивности; без тошноты, рвоты; без болезненной реакции на свет и звук. Основные триггеры ГБ — смена погоды и эмоционально-психический стресс. Купирование эпизодов ГБ обезболивающим препаратом в рамках самолечения (Спазган) — 4 раза по 1 дозе.

В опроснике HURT (Шкала ответа на терапию ГБ, Headache Under-Response to Treatment (ГБ, плохо отвечающая на терапию) [14] отмечены один и более темных ква-

дратов. Таким образом, у пациентки был плохой контроль ГБ, приводящий к нетрудоспособности. Возможно наличие хронической ГБ.

Индекс времени, потерянного из-за ГБ (индекс ВПГБ; Headache-Attributed Lost Time [HALT]) [14]: сильное воздействие — 4-я стадия (высокая необходимость медикаментозного основного и/или профилактического лечения).

Индекс влияния ГБ (ИВГБ-6; Headache Impact Test [HIT-6]) на качество жизни [14]: 62 балла (тяжелое влияние).

По шкале дневной сонливости Эпворт: 7 баллов — умеренная дневная сонливость.

На момент настоящего осмотра невролога пациентке впервые установлен клинический диагноз первичной ГБ: «G44.23 Хроническая головная боль напряжения средней степени тяжести, с умеренным напряжением перикраниальных мышц, впервые выявленная. Группа риска лекарственного злоупотребления».

Кроме того, пациентке выставлен диагноз: «G47.32 Синдром апноэ/гипопноэ сна средней степени тяжести, впервые выявленный, неуточненный».

Обсуждение

Представленный нами клинический случай свидетельствует о том, что у пациентки имелось два независимых, но взаимоотягощающих заболевания (ГБН и АГ). Наследственный анамнез, отягощенный по обоим коморбидным состояниям, и характер клинического течения фенотипа «ГБН + АГ» свидетельствуют о высоковероятной общности генетических предикторов, среди которых наибольший интерес представляют механизмы сенситизации первичной ГБ и трансформации вторичной («гипертонической») ГБ по мере увеличения длительности этого клинического фенотипа у наблюдаемой нами пациентки [1, 17].

Ранее считалось, что утренние ГБ связаны с АГ, однако сегодня доказано, что с большей вероятностью они ассоциируются с расстройствами настроения и синдромом апноэ/гипопноэ сна [18, 19]. Наша пациентка не отмечала связи развития эпизодов ГБ со временем суток. Тем не менее, в связи с тем, что гипоксия может быть триггером ГБН, а также в связи с диагностированным в ходе обследования тревожно-депрессивным расстройством, ей было рекомендовано проведение ночного респираторного мониторинга (пульсоксиметрия). Кроме того, нами учитывалось, что тяжесть и частота эпизодов ГБ у пациентки увеличились после перенесенной пневмонии COVID-19. Дообследование показало, что у пациентки имеется синдром апноэ/гипопноэ сна. Однако его характер требует уточнения для решения вопроса о необходимости респираторной поддержки во время ночного сна. Пациентке рекомендовано проведение кардиореспираторного мониторинга или полисомнографии (предпочтительнее). Но она воздерживается от дообследования в связи с тем, что оно не проводится в рамках обязательного медицинского страхования.

Несмотря на длительный период самолечения ГБН, сведения о принимаемых спазмолитиках и анальгетиках не позволили нам высказаться в пользу лекарственно-индуцированной (злоупотребной) ГБ: прием лекарственных средств в рамках самолечения и по назначению врачей осуществлялся реже, чем 15 раз в месяц; наращивание дозы лекарственных средств в один прием и в динамике в анамнезе не отмечено.

Нами был также проведен анализ принимаемой пациенткой гипотензивной терапии, так как известно, что ряд

лекарственных препаратов, используемых при АГ, может провоцировать развитие нежелательных реакций (НР) [1]. Несмотря на то, что пациентка отрицала развитие или усиление ГБ в ответ на прием гипотензивных препаратов, в анамнезе у нее имеется ряд других соматических и неврологических НР: привычная медикаментозно-индуцированная артериальная гипотензия (в пределах 110/60 мм рт. ст.); транзиторный шум в ушах; кратковременные нарушения равновесия («головокружения»). На момент консультации у невролога и кардиолога нашей клиники пациентка принимала лозартан, спиронолактон, Гипотиазид. Кроме того, ей были назначены с профилактической целью аторвастатин и ацетилсалициловая кислота. Все вышеперечисленные лекарственные препараты имеют низкий риск провокации эпизодов ГБН [1], поэтому коррекция базовой терапии соматической патологии пациентке неврологом не назначалась.

В связи с впервые выявленной хронической ГБН и характером ведущих триггеров (тревожно-депрессивный синдром, гиподинамия, снижение стрессоустойчивости, гипоксия) рекомендовано:

- рациональная психотерапия (по возможности — занятия индивидуальной или групповой психотерапией или занятия пением, например, в сельском хоре);
- дозированные прогулки, желательны утренние — скандинавская ходьба с постепенным наращиванием темпа и длительности прогулки;
- диета № 10 по Певзнеру, но с включением в ежедневный рацион питания продуктов, содержащих незаменимую аминокислоту триптофан, необходимую для синтеза серотонина и мелатонина [20];
- сон на ортопедической подушке с приподнятым изголовьем кровати под углом 30°;
- релаксирующий ручной массаж зоны капюшона № 10 с повторным курсом через 1 месяц;
- антигипоксанта (триметазидин в дозе 40 мг/сут внутрь в течение 1 месяца);
- продолжить ранее назначенный трициклический антидепрессант (пипофезин 50 мг/сут внутрь до 3 месяцев);
- уменьшить или исключить прием Спазмалгона в связи с возможным аддитивным эффектом на уровень АД на фоне комбинированной гипотензивной терапии для снижения риска эпизодов артериальной гипотензии и вышеописанных неврологических НР;
- продолжить ведение дневника ГБ и дневника сна на фоне коррекции образа жизни, немедикаментозного и медикаментозного лечения. Пациентке рекомендовано диспансерное наблюдение у невролога по поводу хронической ГБН с учетом наличия клинического фенотипа «ГБН + АГ»: с контрольным приемом у невролога 1 раз в три месяца в течение первого года, далее — по показаниям.

Заключение

Таким образом, при ведении больных с клиническим фенотипом «ГБН + АГ» важен тщательный анализ анамнеза развития заболевания и жизни пациента, учет семейного анамнеза, а также характера проводимой фармакотерапии. Подход к диспансерному наблюдению пациентов с рассматриваемым фенотипом должен быть комплексным и междисциплинарным при участии неврологов, терапевтов (кардиологов), психотерапевтов (психиатров) — по показаниям. Авторы считают, что врачи первичного звена здравоохранения должны иметь настороженность в отношении ранней диагностики клинического фенотипа «ГБН + АГ».

Это позволит снизить частоту соматических и неврологических НР, в том числе потенциально инвалидизирующих или фатальных (инсульт, гипертонический криз, инфаркт миокарда). Важное значение имеют организация совместных междисциплинарных обучающих семинаров и включение клинического фенотипа «ГБН + АГ» в программу последипломной подготовки врачей общей практики. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Петрова М. М., Москалева П. В., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф. Коморбидность артериальной гипертонии и головной боли напряжения // Кардиология. 2020; 60 (10): 132-140.
[Petrova M. M., Moskaleva P. V., Shnajder N. A., Nasyrova R. F. Comorbidity of arterial hypertension and tension headache // Kardiologiya. 2020; 60 (10): 132-140.]
2. Shnayder N. A., Petrova M. M., Moskaleva P. V., et al. The Role of Single-Nucleotide Variants of NOS1, NOS2, and NOS3 Genes in the Comorbidity of Arterial Hypertension and Tension-Type Headache // Molecules. 2021; 26 (1556): 1-15.
3. Кондратьев А. В., Артюхов И. П., Шульмин А. В. и др. Затраты на лечение головной боли // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2019; 119 (5): 1-14.
[Kondrat'ev A. V., Artyukhov I. P., Shul'min A. V. i dr. Headache treatment costs // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova. 2019; 119 (5): 1-14.]
4. Москалева П. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М. и др. Проблема головной боли напряжения в клинике нервных болезней (обзор) // Сибирское медицинское обозрение. 2021; 129 (3): 5-14.
[Moskaleva P. V., Shnajder N. A., Petrova M. M. i dr. [The problem of tension headache in the clinic of nervous diseases (review) // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2021; 129 (3): 5-14.]
5. Климов А. В., Денисов Е. Н., Иванова О. В. Артериальная гипертония и ее распространенность среди населения // Молодой ученый. 2018; 50 (236): 86-90.
[Klimov A. V., Denisov E. N., Ivanova O. V. Arterial hypertension and its prevalence among the population // Molodoy uchenyj. 2018; 50 (236): 86-90.]
6. Иванова А. Ю., Долгалёв И. В. Влияние артериальной гипертонии на формирование риска смерти по результатам 27-летнего проспективного исследования // Кардиология. 2018; 58 (9): 5-11.
[Ivanova A. Yu., Dolgalyov I. V. The influence of arterial hypertension on the formation of the risk of death according to the results of a 27-year prospective study // Kardiologiya. 2018; 58 (9): 5-11.]
7. Gipponi S., Venturelli E., Rao R., et al. Hypertension is a factor associated with chronic daily headache // Journal of Neuroscience. 2010; 31 (1): 171-173.
8. Pietrini U., De Luca M., De Santis G. Hypertension in headache patients? A clinical study // Acta Neurologica Scandinavica. 2005; 112 (4): 259-264.
9. Парфенов В. А., Остроумова Т. М., Остроумова О. Д., Павлеева Е. Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2018; 9: 15-26.
[Parfenov V. A., Ostroumova T. M., Ostroumova O. D., Pavleeva E. E. Features of the clinical picture in middle-aged patients with essential arterial hypertension // Terapevticheskij arhiv. 2018; 9: 15-26.]
10. Токарь О. О., Жмеренецкий К. В., Заднепровская В. В., Неврычева Е. В. Оценка экстракраниального и интракраниального артериального кровообращения у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, сопровождающейся мигренью или головной болью напряжения // Дальневосточный медицинский журнал. 2020; 1: 28-36.

- [Tokar' O. O., Zhmereneckij K. V., Zadneprovskaya V. V., Nevrycheva E. V. Evaluation of extracranial and intracranial arterial circulation in young patients with arterial hypertension accompanied by migraine or tension headache // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2020; 1: 28-36.]
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders., 3rd edition // Cephalgia. 2018; 38 (1): 1-211.
 12. Moskaleva P. V., Shnayder N. A., Petrova M. M., et al. The role of single nucleotide variants of NOS1, NOS2 and NOS3 genes in the development of the phenotype of migraine and arterial hypertension // Brain Sciences. 2021; 11 (6): 1-19.
 13. Мамедова З. Д., Фатеева Т. Г., Парфенов В. А. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами // Неврологический журнал. 2013; 2: 28-31.
[Mamedova Z. D., Fateeva T. G., Parfenov V. A. Headaches in patients with arterial hypertension and hypertensive crises // Nevrologicheskij zhurnal. 2013; 2: 28-31.]
 14. Москалева П. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Насырова Р. Ф. Шкалы и опросники для диагностики головной боли напряжения // Российский журнал боли. 2020; 18 (4): 8-18.
[Moskaleva P. V., Shnajder N. A., Petrova M. M., Nasyrova R. F. Scales and questionnaires for diagnosing tension headaches // Rossijskij zhurnal boli. 2020; 18 (4): 8-18.]
 15. Мантрова И. Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Нейрософт, 2012. 216 с.
[Mantrova I. N. Methodological guide to psychophysiological and psychological diagnostics. Nejrosoft, 2012. 216 p.]
 16. Moskaleva P. V., Shilkina O. S., Shnayder N. A. Individual neuropsychological characteristics in patients with juvenile myoclonic epilepsy // Psychology in Russia: State of the Art. 2018; 11 (2): 42-54.
 17. De la Caba P., Bruel S., Garber J., et al. Is Resolution of Chronic Pain Associated With Changes in Blood Pressure-related Hypoalgesia? // Annals of Behavioral Medicine. 2018; 52 (7): 552-559.
 18. Odegard S. S., Engstrom M., Sand T., et al. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trondelag Health Study // The journal of headache and pain. 2010; 11 (3): 197-206.
 19. Tran D. P., Spierings E. L. Headache and insomnia: their relation reviewed // Cranio: the journal of craniomandibular practice. 2013; 31 (3): 165-170.
 20. Москалева П. В., Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В. и др. Ассоциация полиморфизма генов TRH1 и TRH2 с риском развития психоневрологических расстройств // Успехи физиологических наук. 2021; 52 (2): 51-60.
[Moskaleva P. V., Shnajder N. A., Dmitrenko D. V. i dr. Association of polymorphism of TRH1 and TRH2 genes with the risk of neuropsychiatric disorders // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2021; 52 (2): 51-60.]

Сведения об авторах:

Алябьева Полина Викторовна, аспирант Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; polina-moscaleva@yandex.ru

Храмченко Мария Анатольевна, ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; clery6796@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; naschnaider@yandex.ru

Каскаева Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; dashakas.ru@mail.ru

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; stk99@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; nreginaf77@gmail.com

Information about the authors:

Polina V. Alyabieva, post graduate student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; polina-moscaleva@yandex.ru

Mariya A. Khranchenko, Resident, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; clery6796@mail.ru

Nataliya A. Shnaider, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3 Bekhterev Str., Saint Petersburg, 192019, Russia; naschnaider@yandex.ru

Darya. S. Kaskaeva, MD, Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; dashakas.ru@mail.ru

Marina M. Petrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; stk99@yandex.ru

Regina F. Nasyrova, Dr. of Sci. (Med.), Federal State Budgetary Institution V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3 Bekhterev Str., Saint Petersburg, 192019, Russia; nreginaf77@gmail.com

Поступила/Received 16.06.2022

Принята в печать/Accepted 20.06.2022

Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете второго типа

Д. В. Гражданкина, ORCID: 0000-0002-6219-1426, graghdankina@rambler.ru

И. А. Бондарь, ORCID: 0000-0003-4641-3874, ibondar2008@gmail.com

А. А. Демин, ORCID: 0000-0003-1052-1451, alexdemmin2006@yandex.ru

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

Резюме. Для изучения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, обследованы 94 больных сахарным диабетом второго типа в возрасте 40–65 лет (65% женщин) без симптомов умеренной или тяжелой хронической сердечной недостаточности, с уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации > 60 мл/мин/1,73 м². У больных сахарным диабетом второго типа оценивали клинико-лабораторные данные, проводили тест 6-минутной ходьбы, эхокардиографию. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа определяли на анализаторе Immulait 2000 Siemens методом иммунохемилюминисцентного анализа. Вариабельность гликемии оценивали при расчете стандартного отклонения и коэффициента вариабельности гликемии в течение дня по данным лабораторного измерения уровня глюкозы не менее 3 раз в сутки на протяжении не менее 3 дней. Начальные проявления хронической сердечной недостаточности по данным клинического обследования выявлены у 40 из 94 больных сахарным диабетом второго типа, а по результатам дискриминантного анализа они были взаимосвязаны с наличием и длительностью стабильной ишемической болезни сердца, увеличением толщины задней стенки левого желудочка, размера левого предсердия, уровня триглицеридов, длительностью диабета, меньшей расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Обнаружена взаимосвязь начальных проявлений хронической сердечной недостаточности с увеличением коэффициента вариабельности гликемии в течение дня и наличием эпизодов гипогликемии в анамнезе. Через $8,8 \pm 0,72$ года неблагоприятные сердечно-сосудистые события обнаружены у 38,6% больных сахарным диабетом второго типа ($n = 88$): 12 летальных исходов (10 из них — от сердечно-сосудистых заболеваний), 5 случаев инфаркта миокарда, 9 — экстренной реваскуляризации миокарда, по 4 случая острого нарушения мозгового кровообращения и госпитализации в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Определена взаимосвязь неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с исходным повышением уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа, увеличением размера левого предсердия и уменьшением показателей теста 6-минутной ходьбы по данным логистической регрессии с процентом верного предсказания 81,9%. На развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом второго типа также оказывало влияние наличие эпизодов гипогликемии в анамнезе и повышение ее вариабельности, что подтверждалось анализом логистической регрессии, показавшим взаимосвязь развития новых кардиоваскулярных осложнений и смерти с исходным увеличением коэффициента вариабельности гликемии в течение дня, а также увеличением размера левого предсердия и наличием начальных проявлений хронической сердечной недостаточности с процентом верного предсказания 87,8%. Через $8,8 \pm 0,72$ года 41 больному сахарным диабетом второго типа проведено повторное клинико-лабораторное исследование и эхокардиография с оценкой диастолической функции левого желудочка по критериям Российского кардиологического общества 2020 г. Диастолическая дисфункция левого желудочка выявлена у 51,2% больных сахарным диабетом второго типа и взаимосвязана с исходным увеличением уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа, особенно в сочетании с исходным увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и индекса массы тела по результатам логистической регрессии. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа более 31,2 пг/мл может рассматриваться как прогностический маркер диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом второго типа через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения с чувствительностью 66,7% и специфичностью 100%.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, диастолическая дисфункция левого желудочка, левое предсердие, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP), вариабельность гликемии, тест 6-минутной ходьбы.

Для цитирования: Гражданкина Д. В., Бондарь И. А., Демин А. А. Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете второго типа // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 27-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.004

Assessment of the significance of factors associated with the development of long-term adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus

Darya V. Grazhdankina, ORCID: 0000-0002-6219-1426, grazhdankina@rambler.ru

Irina A. Bondar, ORCID: 0000-0003-4641-3874, ibondar2008@gmail.com

Aleksandr A. Demin, ORCID: 0000-0003-1052-1451, alexdemmin2006@yandex.ru

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

Abstract. To study the factors associated with the development of long-term major adverse cardiovascular events (MACE), 94 patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) aged 40–65 years (65% of women) with eGFR > 60 ml/min/1.73 m² and without manifestations of moderate or severe chronic heart failure (CHF) were examined. In patients with T2D clinical and laboratory data were evaluated. A 6-minute walk test (6MWT) and echocardiography were performed. Concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined on an Immulait 2000 Siemens analyzer by immunochemiluminescence assay. Glycemic variability was assessed by calculating the standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) of glycemia during the day according to laboratory measurements of glucose levels at least 3 times a day for at least 3 days. The initial manifestations of CHF according to the clinical examination were detected in 40 out of 94 patients with T2D. According to the discriminant analysis results, they were interconnected with the presence and duration of stable coronary heart disease, an increase in the left ventricle posterior wall thickness and the left atrial (LA) size, an increase in triglyceride level, an increase in duration of diabetes, and a lower estimated glomerular filtration rate. A relationship was found between the initial manifestations of CHF and an increase in CV glycemia during the day and the presence of episodes of hypoglycemia in history. After 8.8 ± 0.72 years MACE were found in 38.6% of patients with T2D ($n = 88$). There were 12 deaths (10 of them from cardiovascular diseases), 5 cases of myocardial infarction, 9 cases of emergency myocardial revascularization, 4 cases of stroke, 4 cases of hospitalization due to decompensation of CHF. The relationship between MACE and the initial increase in the level of NT-proBNP, an increase in the LA size, and a decrease in 6MWT values was determined according to logistic regression analysis with a percentage of correct prediction of 81.9%. The development of long-term MACE in T2D patients was also influenced by the presence of episodes of hypoglycemia in history and increased glycemic variability. This was confirmed by the logistic regression analysis, which showed the relationship between the development of new cardiovascular complications and death with an initial increase in intraday glycemic CV, an increase in the LA size, and the presence of initial manifestations of CHF with a percentage of correct prediction of 87.8%. After 8.8 ± 0.72 years, 41 patients with type 2 diabetes underwent a repeated clinical and laboratory study and echocardiography with an assessment of left ventricular diastolic function (LV DD) according to the criteria of the RSC for CHF 2020. LV DD was detected in 51.2% of T2DM patients and was correlated with the initial increase in the level of NT-proBNP, especially in combination with the initial increase in the left ventricular myocardial mass index and body mass index according to the results of logistic regression analysis. The level of NT-proBNP more than 31.2 pg/ml can be considered as a prognostic marker of LV DD in T2D patients after 8.8 ± 0.72 years of follow-up with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100%.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, major adverse cardiovascular events, left ventricular diastolic dysfunction, left atrium, N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP), glycemic variability, 6-minute walk test.

For citation: Grazhdankina D. V., Bondar I. A., Demin A. A. Assessment of the significance of factors associated with the development of long-term adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus // *Lechaschi Vrach.* 2022; 7-8 (25): 27-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.004

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире по данным за 2021 г. составляет 536,6 млн человек и постоянно увеличивается, что сопровождается ростом частоты сосудистых осложнений [1]. На диспансерном учете в Российской Федерации (РФ) состоят более 4,79 млн больных СД, 92,5% из них — с СД 2 типа [2]. По сравнению с нормогликемией, СД и предиабет ассоциированы с большей распространенностью стабильной ишемической болезни сердца (СИБС) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что было подтверждено в Российском эпидемиологическом исследовании [3]. В структуре смертности больных СД 2 типа в РФ на первом месте стоит хроническая сердечная недостаточность (ХСН), за ней в порядке убывания следуют острые сердечно-сосудистые события, нарушение мозгового кровообращения (НМК), инфаркт миокарда (ИМ), которые составляют 52% от всех причин смерти [2]. Взаимосвязь между СД 2 типа, часто сочетающегося с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, дислипидемией, и макрососудистыми осложнениями показана также в зарубежных исследованиях [4].

До настоящего времени работы, посвященные изучению СД 2 типа и ХСН, в основном проводились с включени-

ем больных, имеющих явную ХСН. Но, с другой стороны, в литературе показано снижение переносимости физической нагрузки у больных СД 2 типа при отсутствии очевидных признаков или симптомов ХСН, которое взаимосвязано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смерти от любых причин и декомпенсации сердечной недостаточности [5].

В настоящее время продолжается изучение факторов, взаимосвязанных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных СД 2 типа. N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) является биомаркером гемодинамического стресса и предиктором неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа с установленными ССЗ и без таковых [6]. Однако ожирение и инсулинорезистентность (ИР), сочетающиеся с СД 2 типа, приводят к снижению уровня NT-proBNP в плазме крови [7]. В литературе появляются данные, свидетельствующие о влиянии повышения вариабельности гликемии на развитие НССС у больных СД 2 типа [8]. СД 2 типа, особенно в сочетании с АГ и ожирением, является фактором риска развития диастолической дисфункции

левого желудочка (ДД ЛЖ) — доклинической стадии ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (ХСНсФВ). ДД ЛЖ взаимосвязана с увеличением смертности от любых причин [9].

Вот почему выявление в рутинной клинической практике совокупности клинических, гормональных, биохимических, эхокардиографических параметров, ассоциированных с развитием НССС у больных СД 2 типа трудоспособного возраста, является актуальным и позволяет оптимизировать необходимые методы обследования данной категории пациентов.

Целью данного исследования было оценить значение факторов, ассоциированных с развитием отдаленных НССС при СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое проспективное сравнительное исследование. Критерии включения: больные СД 2 типа в возрасте от 40 до 65 лет с факторами риска ССЗ (АГ, дислипидемия, ожирение) или установленными ССЗ: СИБС, ОНМК в анамнезе и заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК). Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, заболевания легких с дыхательной недостаточностью, фибрилляции предсердий, хроническая болезнь почек (ХБП) 3-5 стадий, клинические проявления умеренной или тяжелой ХСН, перенесенные острый ИМ или ОНМК в течение 6 мес до включения в исследование, ФВ ЛЖ < 50%.

Набор больных СД 2 типа в исследование проходил на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ НСО «Государственной Новосибирской областной клинической больницы» г. Новосибирска в 2009-2011 гг. Больным проводили клиническое и лабораторное обследование. К начальным проявлениям ХСН относили одышку, утомляемость, учащенное сердцебиение при физической нагрузке. Наличие АГ, СИБС, ЗАНК, ОНМК устанавливали согласно действующим клиническим рекомендациям.

Толерантность больных к физической нагрузке оценивали по дистанции, пройденной во время теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), который проводили в соответствии с общепринятой методикой по заранее размеченному коридору длиной 50 м [10]. ИР оценивали по индексу НОМА-IR. Вариабельность гликемии в течение дня определяли по стандартному отклонению (SD) и коэффициенту вариабельности (CV) не менее трех измерений глюкозы в течение не менее трех дней. Вариабельность гликемии натощак определяли, рассчитывая SD и CV не менее трех значений уровня глюкозы, измеренных утром до завтрака. При сборе анамнеза оценивали частоту и тяжесть гипогликемии.

NT-proBNP в плазме крови определяли методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Immulait 2000 Siemens с применением реактивов той же фирмы в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ННИИТ Минздрава России. Образцы крови забирали утром натощак, центрифугировали при температуре +4 °С и замораживали при температуре 0 °С. При уровне NT-proBNP > 125 пг/мл предполагали наличие ХСН.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате Siemens Sonoline G50. Систolicкую функцию ЛЖ оценивали по ФВ ЛЖ с использованием метода Симпсона. Диастolicкую функцию ЛЖ определяли по отношению максимальной скорости кровотока (МСК) раннего диастolicкого наполнения (Е) к МСК во время систолы предсердий (А) — Е/А, времени изоволюметрического

расслабления (IVRT), времени замедления кровотока раннего диастolicкого наполнения ЛЖ (DT) согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН 2009 г. Наличие гипертрофии ЛЖ устанавливали по индексу массы миокарда ЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин.

В 2019-2020 гг. (через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения) проводили оценку исходов больных СД 2 типа с помощью телефонных звонков, данных Федерального регистра больных сахарным диабетом. Доступной оказалась информация о 88 больных СД 2 типа; 43 из них проведено повторное клинико-лабораторное и ЭхоКГ-обследование в ГБУЗ НСО ГНОКБ. ЭхоКГ в динамике выполняли на аппарате GE Vivid 9. ДД ЛЖ устанавливали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями РКО по ХСН 2020 г.: определяли индекс объема левого предсердия, отношение пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диастолу (Е/е'), максимальную скорость трикуспидальной регургитации. К НССС относили смерть от любых причин, ИМ или экстренную реваскуляризацию миокарда, ОНМК, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН.

Статистический анализ данных выполняли в центре «Биостатистика» с помощью пакетов SAS 9.4, Statistica 13 и SPSS-26. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me, 25-75% квартиль), категориальные признаки — в виде процентов.

Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков проводили при анализе парных таблиц сопряженности. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков осуществляли с помощью дисперсионного анализа, критерия Краскела — Уоллиса и Ван дер Вердена. Методом логистической регрессии выявляли комбинации факторов, взаимосвязанных с НССС в отдаленном периоде наблюдения, а также с ДД ЛЖ у больных СД 2 типа в отдаленном периоде наблюдения. Использовали пошаговый алгоритм включения и исключения предикторов и проводили отбор моделей с наибольшей практической значимостью и предсказательной ценностью. Пороговый уровень факторов, взаимосвязанных с наличием ДД ЛЖ, определяли с помощью ROC-анализа.

Проведение исследования соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

На первом этапе исследования проведен анализ клинических, биохимических, гормональных, ЭхоКГ-показателей у больных СД 2 типа в зависимости от наличия ($n = 40$) или отсутствия ($n = 54$) начальных проявлений ХСН в виде одышки, утомляемости, сердцебиения при физической нагрузке. С помощью многофакторного дискриминантного анализа обнаружено, что продолжительность СИБС (принимаемая за 0 при ее отсутствии, $p < 0,01$), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) ($p < 0,01$), размер ЛП

($p < 0,01$), расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) ($p < 0,01$), уровень триглицеридов ($p < 0,01$), длительность СД 2 типа ($p = 0,046$) являются комбинацией признаков, определяющих наличие или отсутствие ранних симптомов ХСН у больных СД 2 типа. Процент правильной переклассификации наблюдений согласно данной совокупности параметров составил 84%. При этом 25% больных СД 2 типа с начальными проявлениями ХСН были переклассифицированы в группу больных СД 2 типа без проявлений ХСН; 90,7% больных СД 2 типа без проявлений ХСН были верно переклассифицированы в свою группу. В табл. 1 указаны значения данных показателей у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия симптомов, характерных для ХСН.

67,5% больных СД 2 типа с начальными проявлениями ХСН и 50% больных СД 2 типа без симптомов ХСН получали инсулинотерапию ($p = 0,091$), а также метформин – 80% и 85,1% ($p = 0,532$) и препараты сульфонилмочевины – 20% и 33,3% пациентов соответственно ($p = 0,154$). Не обнаружено различий между больными СД 2 типа с начальными симптомами ХСН и больными СД 2 типа без симптомов ХСН по уровню С-пептида (1,9 нг/мл [1,7; 3] против 2,4 нг/мл [1,4; 3,6], $p = 0,5$), индексу НОМА-IR (4,9 [3,5; 7,4] против 4,7 [2,3; 6,3], $p = 0,3$), уровню HbA_{1c} (10,3% [9,1; 11,5] против 9,6% [7,9; 11,2], $p = 0,2$), гликемии натощак (8,1 ммоль/л [6,6; 9,4] против 7,5 ммоль/л [6,6; 9,2], $p = 0,4$), постпрандиальной гликемии (8,8 ммоль/л [7,6; 10,5] против 8,8 ммоль/л [6,6; 9,7], $p = 0,2$). Но у больных СД 2 типа с симптомами ХСН чаще встречались эпизоды гликемии, чем у больных СД 2 типа без проявлений ХСН (90% против 9,2%, $p < 0,001$). У больных СД 2 типа с начальными проявлениями ХСН по сравнению с больными СД 2 типа без симптомов ХСН определены более высокие показатели SD гликемии в течение суток (2 ммоль/л [1,7; 2,7] против 1,7 ммоль/л [1; 2,1], $p = 0,01$) и CV гликемии в течение суток (23,4% [18; 31,2] против 19,1% [14,2; 24,6], $p = 0,022$) при отсутствии различий между группами по SD и CV гликемии натощак.

Показатели	Больные СД 2 типа с начальными симптомами ХСН (n = 40)	Больные СД 2 типа без симптомов ХСН (n = 54)	p
СИБС, n (%)	28 (70)	9 (16,7)	< 0,01
Длительность СИБС, лет	2 [0; 5]	0 [0; 0]	< 0,01
ЗСЛЖ, см	1,05 [0,95; 1,1]	0,95 [0,85; 1,05]	0,022
ЛП, см	4,4 [4,1; 4,9]	4,2 [3,9; 4,5]	0,044
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,1 [65,5; 82,5]	76 [73; 87]	0,041
Триглицериды, ммоль/л	2,3 [1,8; 3,3]	1,6 [1,3; 2,4]	0,032
Длительность СД 2 типа, лет	10,5 [6; 14]	7,5 [4; 10]	0,021

Показатели	Больные СД 2 типа с NT-proBNP > 125 пг/мл (n = 15)	Больные СД 2 типа с NT-proBNP < 125 пг/мл (n = 79)	p
Начальные симптомы ХСН, n (%)	12 (80)	29 (36,7)	< 0,01
СИБС, n (%)	13 (86,7)	24 (30,4)	< 0,01
ЗАНК, n (%)	12 (33,3)	4 (5,1)	< 0,01
Длительность СД 2 типа более 10 лет, n (%)	9 (60)	23 (29,1)	0,04
С-пептид, нг/мл	1,3 [0,7; 1,7]	2,4 [1,7; 3,5]	0,002
Возраст, лет	58 [53; 64]	54 [51; 59]	0,02
ФВ ЛЖ, %	58 [52; 64]	70 [67; 75]	< 0,01
ИММЛЖ, г/м ²	112,4 [104,7; 140]	94,5 [80,6; 105,8]	< 0,01
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	10 (66,7%)	26 (32,9%)	0,013
ТШХ, м	395 [335; 415]	405 [380; 450]	0,047

Показатели ТШХ были ниже у больных СД 2 типа с наличием симптомов ХСН, чем у пациентов без симптомов ХСН (375 м [320; 400] против 425 м [400; 475], $p < 0,0001$), что объективно подтверждало снижение толерантности к физической нагрузке.

Начальные проявления ХСН у больных СД 2 типа сопровождалась более высокими значениями уровня NT-proBNP в плазме крови по сравнению с больными СД 2 типа без симптомов ХСН (38,5 пг/мл [23,2; 125,5] против 27,2 пг/мл [20; 71,1], $p = 0,031$). Уровень NT-proBNP > 125 пг/мл выявлен у 15 из 94 больных СД 2 типа (в 16% случаев). В табл. 2 представлены показатели, по которым определены различия между больными СД 2 типа с повышенным и нормальным уровнем NT-proBNP. Большинство больных СД 2 типа с повышенным уровнем биомаркера имели начальные проявления ХСН. Кроме того, больные СД 2 типа с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл отличались от больных СД 2 типа с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл большей длительностью диабета и более низким уровнем С-пептида, большей частотой макрососудистых осложнений (СИБС и ЗАНК) и были старше по возрасту. При сравнении показателей ЭхоКГ между двумя данными группами обнаружилось, что ФВ ЛЖ была ниже, а ИММЛЖ – выше у больных СД 2 типа с повышенным уровнем биомаркера ХСН, чем у больных с нормальным уровнем биомаркера.

На втором этапе исследования проведен анализ НССС у больных СД 2 типа через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения. За указанный период зарегистрировано 12 летальных исходов (10 – от ССЗ), 4 случая ОНМК, 5 – ИМ, 9 – коронарной реваскуляризации по поводу нестабильной стенокардии, 4 госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Таким образом, в 38,6% случаев у больных СД 2 типа произошли

Таблица 3

Характеристика исходных показателей больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных НССС [составлено авторами] / Characteristics of baseline indicators of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of long-term major adverse cardiovascular events [compiled by the authors]

Показатели	Больные СД 2 типа с НССС (n = 34)	Больные СД 2 типа без НССС (n = 54)	p
Возраст, лет	56,4 ± 5,8	54,4 ± 5,2	0,09
Мужской пол, n (%)	13 (38,2)	19 (35,2)	0,8
Длительность СД 2 типа, лет	11 [6; 15]	8 [4; 10]	0,02
Длительность АГ, лет	14 [10; 23]	10 [4; 20]	0,026
ИМТ, кг/м ²	33,8 [30; 38]	34,1 [29,7; 37]	0,3
СИБС, n (%)	19 (55,9)	15 (27,8)	0,008
Начальные симптомы ХСН, n (%)	21 (61,8)	15 (27,8)	0
ТШХ, м	390 [375; 410]	410 [380; 450]	0,04
Гипогликемии, n (%)	22 (64,7)	16 (29,6)	0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,5 [67; 83]	76 [69; 85]	0,56
Альбуминурия > 30 мг/сут, n (%)	23 (66,7)	20 (37,3)	0,008
Общий холестерин, ммоль/л	5 [4,6; 5,6]	5,5 [4,3; 6,5]	0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,9]	1,9 [1,3; 3,0]	0,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,0]	0,9 [0,7; 1,1]	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,5; 3,3]	3,1 [2,2; 3,7]	0,4
HbA _{1c} , %	10,4 [8,6; 11,7]	9,2 [7,9; 11,1]	0,13
HbA _{1c} > 9%, n (%)	24 (70,5)	31 (57,4)	0,21
SD гликемии натощак, ммоль/л	2,1 [1,2; 2,6]	1,2 [0,9; 1,8]	0,003
CV гликемии натощак, %	22,2 [13,8; 29,1]	16,8 [9,5; 24,6]	0,02
SD гликемии в течение суток, ммоль/л	2,3 [1,7; 2,8]	1,6 [1,1; 1,9]	0,001
CV гликемии в течение суток, %	28,2 [20,7; 32,3]	18,8 [13,8; 22,7]	0,001
С-пептид, нг/мл	1,9 [1,5; 2,9]	2,5 [1,6; 3,6]	0,27
НОМА-IR > 2,77, n (%)	25 (73,5)	37 (68,5)	0,53
NT-proBNP, пг/мл	46,9 [20,6; 113,0]	24,2 [20,0; 54,2]	0,01
ЛП, см	4,4 [4; 5]	4,1 [3,9; 4,4]	0,04
ФВ ЛЖ, %	67,5 [63; 71]	71 [67,0; 75,0]	0,18
ИММЛЖ, г/м ²	96,5 [85,1; 113,3]	94,8 [81,0; 108,7]	0,4
Е/А	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 1,1]	0,2
DT, мс	196 [172; 236]	202 [170; 226]	0,5

НССС за длительный период наблюдения. Больных СД 2 типа разделили на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия НССС и провели сравнение их исходных показателей (табл. 3).

Среди больных СД 2 типа с НССС по сравнению с больными СД 2 типа без НССС исходно чаще встречались СИБС, а также начальные проявления ХСН, что сопровождалось снижением дистанции ТШХ. Исходно больные СД 2 типа с НССС по сравнению с пациентами без НССС чаще имели альбуминурию > 30 мг/сут и большую длительность диабета. Уровень NT-proBNP был выше у больных СД 2 типа с отдаленными НССС по сравнению с больными СД 2 типа без НССС. По исходным показателям ЭхоКГ не обнаружено отличий между двумя данными группами по ФВ ЛЖ, показателям диастолической функции ЛЖ, параметрам гипертрофии ЛЖ. У больных СД 2 типа с НССС по сравнению с больными СД 2 типа без НССС наблюдались большие значения размера ЛП.

В проведенном исследовании у 62,5% больных отмечалась выраженная декомпенсация СД 2 типа (уровень HbA_{1c} > 9%). При этом не обнаружено отличий между группами больных СД 2 типа с НССС и без НССС по исходной сахароснижающей терапии и по уровню HbA_{1c}. Исходно у больных СД 2 типа с НССС по сравнению с больными СД 2 типа без НССС выявлена большая частота эпизодов нетяжелой гипогликемии в анамнезе, более высокие значения SD и CV гликемии как натощак, так и в течение суток, соответствующие большей вариабельности уровня глюкозы крови.

С помощью логистической регрессии проведен поиск совокупности параметров, наиболее взаимосвязанных с развитием отдаленных НССС у больных СД 2 типа. В качестве зависимой переменной выступало отсутствие или наличие НССС у больных СД 2 типа (0/1); независимыми переменными являлись клинико-лабораторные и ЭхоКГ-показатели, описанные в табл. 3. Из всех полученных уравнений были выбраны две модели.

Первая модель представлена комбинацией следующих факторов: NT-proBNP, размер ЛП и дистанция ТШХ. Процент верного предсказания составил 81,9%, коэффициент D-Зомера – 0,639, тест согласия Хосмера – Лемешева: $\chi^2 = 7,09$, $p = 0,53$.

Вторая модель логистической регрессии включала следующие исходные показатели: CV гликемии в течение дня, размер ЛП, наличие начальных проявлений ХСН с процентом верного предсказания 87,8%, коэффициентом D-Зомера – 0,756, тестом согласия Хосмера – Лемешева: $\chi^2 = 6,49$, $p = 0,59$. Стандартизированные коэффициенты регрессии (Standardized Estimate; SE) показателей, включенных в уравнение, примерно равны, что говорит об их одинаковом вкладе в прогнозирование отдаленного риска НССС у больных СД 2 типа (табл. 4).

Уравнение логистической регрессии имеет вид $P = e^Z / (1 + e^Z)$, где e – основание натурального логарифма ($e = 2,7183$). $Z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$. Таким образом, в первом уравнении логистической регрессии $Z = 0,0144 \times X_1 + (-1,0069) \times X_2 + (-0,009) \times X_3$, где X_1 – результаты ТШХ в метрах, X_2 – размер ЛП в см, X_3 – уровень NT-proBNP, пг/мл. Во втором уравнении логистической регрессии $Z = 10,8 + (-0,11) \times X_1 + (-1,36) \times X_2 + (-1,35) \times X_3$, где X_1 – CV гликемии в течение дня, X_2 – размер ЛП в см, X_3 – начальные проявления ХСН (значение 1 – отсутствие начальных проявлений ХСН, значение 2 – наличие начальных проявлений ХСН). Чем ближе

Таблица 4

Модели логистической регрессии, оценивающие факторы, взаимосвязанные с развитием отдаленных НССС СД 2 типа [составлено авторами] / Logistic regression models assessing factors associated with the development of long-term major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [compiled by the authors]

Предикторы	Коэффициенты регрессии	Статистика Вальда χ^2	p	Стандартизированные коэффициенты регрессии (SE)
1-я модель				
ТШХ	0,0144	9,5	< 0,01	0,4528
Размер ЛП	-1,0069	5,78	0,01	-0,3254
NT-proBNP	-0,0090	3,6870	0,05	-0,5343
2-я модель				
Свободный член уравнения	10,8	13,8	< 0,01	
CV гликемии в течение дня	-0,11	10,5	< 0,01	-0,62
Размер ЛП	-1,36	5,2	0,02	-0,42
Начальные проявления ХСН	-1,35	4,6	0,03	-0,36

значение Р к единице, тем меньше риск развития НССС у больных СД 2 типа.

С помощью программы MS Excel (MS Office 2010) созданы 2 калькулятора для расчета риска развития НССС у больных СД 2 типа. В калькулятор необходимо внести значения показателей конкретного больного СД 2 типа, а величина Р будет рассчитана автоматически.

При СД 2 типа чаще развивается фенотип ХСНсФВ через ДД и гипертрофию ЛЖ. Исходно для оценки диастолической функции ЛЖ у 94 больных СД 2 типа проанализированы данные ЭхоКГ. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ выявлено у 77 больных СД 2 типа (81,9%), из них у 72 человек — по первому типу, у 5 человек — по второму типу.

Больные СД 2 типа с ДД ЛЖ отличались от больных СД 2 типа без ДД ЛЖ более частым наличием СИБС (46,7% против 5,9%, $p < 0,01$), большей длительностью АГ (9 лет [5; 12] против 6 лет [4; 12], $p = 0,04$), меньшей ФВ ЛЖ (68% [63; 73] против 73% [70; 75], $p = 0,004$) (табл. 5). Не обнаружено различий между больными СД 2 типа с ДД ЛЖ и больными СД 2 типа без ДД ЛЖ по наличию начальных проявлений ХСН (46,8% против 23,5%, $p = 0,08$), длительности диабета (15 лет [10; 20] против 10 лет [4; 15], $p = 0,6$), уровню HbA_{1c} (10,3% [8,6; 11,6] против 9,5% [7,9; 10,4], $p = 0,07$), NT-proBNP (30,6 пг/мл [20,0; 83,4] против 36,7 пг/мл [20,0; 71,1], $p = 0,7$), наличию гипертрофии ЛЖ (40,2% против 29,4%, $p = 0,4$), размеру ЛП (4,3 см [3,9; 4,9] против 4,3 см [3,9; 4,4], $p = 0,8$).

Через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения у 41 из 94 больных СД 2 типа проведено повторное ЭхоКГ-обследование с оценкой диастолической функции ЛЖ по критериям РКО 2020 г. ДД ЛЖ выявлена у 51,2% больных СД 2 типа ($n = 21$) и на момент обследования была взаимосвязана с наличием клинических проявлений ХСН и легочной гипертензией, а также гипертрофией ЛЖ. Больные СД 2 типа с ДД ЛЖ имели более высокий ИМТ по сравнению с больными СД 2 типа без ДД ЛЖ и большую длительность диабета.

По данным анализа логистической регрессии, выявлена ассоциация ДД ЛЖ у больных СД 2 типа в отдаленном периоде наблюдения с исходным повышением уровня NT-proBNP ($SE = -3,9$, $p = 0,03$), особенно в сочетании с исходным увеличением ИМТ ($SE = -0,75$, $p = 0,04$) и индекса массы миокарда ЛЖ ($SE = -0,77$, $p = 0,01$). Процент верного

Таблица 5

Сравнительная оценка исходных и текущих клинико-лабораторных и ЭхоКГ-показателей больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ДД ЛЖ [составлено авторами] / Comparative evaluation of baseline and current clinical, laboratory and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of left ventricular diastolic dysfunction [compiled by the authors]

Параметры	Больные СД 2 типа с ДД ЛЖ (n = 21)	Больные СД 2 типа без ДД ЛЖ (n = 20)	p
Возраст, лет	64 [61,0; 80,0]	64 [60,5; 67,0]	0,7
Длительность СД 2 типа, лет	20 [16,0; 25,0]	17,5 [14,5; 20,5]	0,04
Наличие симптомов ХСН, n (%)	10 (47,6)	3 (15)	0,02
СИБС, n (%)	10 (47,6)	5 (25)	0,13
Исходный ИМТ, кг/м ²	34,6 [30,0; 38,0]	31,2 [29,6; 33,7]	0,04
ИМТ на момент обследования, кг/м ²	43,2 [16,4; 117,5]	14 [5,5; 30,0]	0,02
Исходный уровень NT-proBNP, пг/мл	47,3 [23,4; 111,0]	20 [20,0; 20,3]	< 0,01
Исходный ИММЛЖ, г/м ²	101,1 \pm 13	86,3 \pm 14,1	0,022
ИММЛЖ на момент обследования, г/м ²	94,8 [82,5; 107,0]	73,9 [71,0; 82,7]	< 0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36 [31,5; 38,9]	26,1 [23,7; 30,0]	< 0,01
Е/е'	14,1 [12,6; 16,7]	9,2 [8,5; 10,0]	< 0,01
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, см/с	2,7 [2,5; 2,9]	2,3 [2,1; 2,4]	< 0,01
Легочная гипертензия, n (%)	10 (47,6%)	1 (5%)	0,002
ФВ ЛЖ, %	65 [59,0; 70,0]	70 [65,5; 75,5]	0,01
Е/А	0,9 [0,7; 1,2]	0,8 [0,6; 0,9]	0,06

предсказания составил 95,7%, коэффициент D-Зомера — 0,914, тест согласия Хосмера — Лемешева ($\chi^2 = 8,5$, $p = 0,87$) отражает хорошее качество представленной модели. Исходный уровень NT-proBNP > 31,2 пг/мл показал чувствительность 66,7% и специфичность 100% в отношении наличия ДД ЛЖ у больных СД 2 типа в отдаленном периоде наблюдения, что было получено в результате проведенного ROC-анализа.

Обсуждение

В проведенном исследовании на начальном этапе выявлена совокупность факторов, взаимосвязанных с наличием начальных проявлений ХСН у больных СД 2 типа: увеличение длительности диабета, наличие и длительность СИБС, увеличение размера ЛП, повышение уровня триглицеридов, увеличение толщины задней стенки левого желудочка, уменьшение рСКФ. Также обнаружена ассоциация начальных проявлений ХСН с увеличением вариабельности гликемии в течение дня и наличием эпизодов гипогликемии в анамнезе у больных СД 2 типа. Не обнаружено взаимосвязи между ранними симптомами ХСН и уровнем HbA_{1c}, гликемии натощак и через 2 часа после еды, индексом ИР НОМА-IR.

Повышение уровня NT-proBNP > 125 пг/мл как один из критериев диагностики ХСНсФВ определено у 16% больных СД 2 типа, большинство из которых (80%) имели начальные проявления ХСН. Больные СД 2 типа с повышенным уровнем биомаркера отличались от больных СД 2 типа с уровнем NT-proBNP в пределах референсных значений большей длительностью диабета, большей частотой СИБС, а по данным ЭхоКГ — большей частотой гипертрофии ЛЖ и более низкой ФВ ЛЖ. Похожие данные получены в крупном исследовании, в которое включали больных СД 2 типа с недавно перенесенным острым коронарным синдромом, но при значительно более высоких показателях биомаркера [11].

Взаимосвязь уровня NT-proBNP с ИММЛЖ выявлена в работе Е. Н. Nah и соавт. при обследовании 652 человек без установленных ССЗ [12]. Обнаружена обратная ассоциация уровня NT-proBNP с ФВ ЛЖ, что подтверждено в крупных исследованиях у больных с установленной ХСН. У больных ХСНсФВ чаще наблюдается более низкий уровень NT-proBNP и BNP, чем у больных ХСН со сниженной ФВ при сопоставимой величине конечно-диастолического давления в ЛЖ. Это объясняется корреляцией уровня натрийуретического пептида с диастолическим напряжением стенки ЛЖ, которое ниже при меньших (при ХСНсФВ), чем при больших размерах полости ЛЖ (при ХСН со сниженной ФВ) [13]. Повышение уровня NT-proBNP у больных СД 2 типа в проведенном нами исследовании не зависело от компенсации углеводного, липидного обмена, уровня АД и проводимой сахароснижающей, гипотензивной, гиполипидемической терапии. Следует отметить, что более половины больных СД 2 типа имели выраженную декомпенсацию углеводного обмена по уровню HbA_{1c} и не получали антигипергликемических препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 с доказанным влиянием на снижение риска НССС [14].

На втором этапе исследования проведен анализ НССС у 88 из 94 обследованных больных СД 2 типа через 8,8 ± 0,72 года наблюдения. За данный период наблюдения НССС выявлены у 38,6 % больных СД 2 типа, что согласуется с результатами крупного исследования ARIC (Atherosclerosis

Risk In Communities) [15]. С помощью многофакторного анализа обнаружено, что повышение уровня NT-proBNP в сочетании с увеличением размера ЛП и снижением толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ ассоциировано с риском развития НССС у больных СД 2 типа среднего возраста в отдаленном периоде наблюдения. Увеличение CV гликемии в течение дня в сочетании с увеличением размера ЛП и наличием начальных проявлений ХСН оказалось другой комбинацией факторов, определяющих риск развития НССС при СД 2 типа через 8,8 ± 0,72 года наблюдения.

По данным метаанализа 91 исследования, увеличение размера ЛП ассоциировано с развитием ОНМК, тромбоэмболических осложнений, смерти от любых причин при отсутствии фибрилляции предсердий, а также ИМ, ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий. Предполагается, что ДД ЛЖ, гипертрофия ЛЖ и, как следствие, увеличение нагрузки на стенку ЛП являются важными признаками ремоделирования предсердий [16]. Взаимосвязь СД 2 типа с увеличением и фиброзом предсердий выявлена в небольшом исследовании Q. Wang и соавт. у больных СИБС, которым было проведено аортокоронарное шунтирование [17]. Y. Seko и соавт. при ЭхоКГ-обследовании 2792 пациентов без фибрилляции предсердий и при сохраненной ФВ ЛЖ выявили взаимосвязь увеличения ЛП с СД 2 типа, АГ, ХБП и гипертрофией ЛЖ. Дилатация ЛП увеличивала риск смерти от любых причин и сердечно-сосудистых осложнений за 3 года наблюдения [18].

ТШХ является доступным и надежным методом оценки субмаксимальной переносимости физической нагрузки. Расстояние, пройденное во время ТШХ, коррелирует с потреблением кислорода при пиковых нагрузках. В крупном исследовании показано, что у больных с установленной ХСН снижение дистанции ТШХ ассоциировано с увеличением риска смерти от любых причин за медиану периода наблюдения 24 мес [19]. В проведенном нами исследовании снижение показателей ТШХ или наличие жалоб на усталость, одышку при физической нагрузке оказались предикторами отдаленных НССС у больных СД 2 типа среднего возраста без проявлений умеренной и тяжелой ХСН, что было выявлено в результате логистического регрессионного анализа.

Ассоциация повышения уровня NT-proBNP с увеличением риска НССС показана в исследованиях, включавших разные когорты больных СД 2 типа. Так, в субанализе исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events), включавшем 14 565 больных СД 2 типа (средний возраст — 63,9 года, медиана исходного уровня NT-proBNP — 75 [35;165] пг/мл) показано, что повышение уровня биомаркера увеличивает риск смерти от ССЗ и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН за медиану наблюдения 4,2 года [6].

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высоком риске развития микро- и макрососудистых осложнений СД при увеличении вариабельности гликемии. Но их результаты противоречивы. Например, в субанализе исследования, включавшем 1659 больных СД 2 типа (средний возраст — 60 лет, исходно 40% имели АССЗ), обнаружено, что повышение CV гликемии натощак взаимосвязано с повышением риска НССС в группе интенсивного гликемического контроля со средним уровнем HbA_{1c} 6,9%, но не в группе стандартного контроля со средним уровнем HbA_{1c} 8,4% за период наблюдения

5,6 года [20]. Ассоциация повышения вариабельности гликемии натощак с повышением риска смерти от любых причин, но не с другими НССС выявлена при анализе данных 4982 участников исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) за 5 лет наблюдения. Но у больных СД 2 типа (35,3% от общего количества пациентов) данная взаимосвязь не достигла уровня статистической значимости. Авторы исследования объясняют полученные данные недооценкой истинного количества больных СД 2 типа вследствие отсутствия измерения уровня постпрандиальной гликемии и HbA_{1c} [21].

ДД ЛЖ является одним из первых признаков диабетической кардиомиопатии и проявляется в виде увеличения давления наполнения ЛЖ, уменьшения его расслабления, снижения конечного диастолического объема и повышения жесткости [22]. На ранних стадиях ДД ЛЖ не сопровождается появлением симптомов, характерных для ХСН, но ее прогрессирование связано с увеличением смертности [23]. По результатам крупнейшего анализа данных национального ЭхоКГ-регистра Австралии, включавшего 302 549 человек старше 18 лет с сохраненной ФВ ЛЖ в 87,1% случаев, ДД ЛЖ была взаимосвязана с повышением риска смерти от любых причин и от ССЗ [24]. В проведенном нами исследовании обнаружено, что повышение исходного уровня NT-proBNP $> 31,2$ пг/мл ассоциировано с развитием ДД ЛЖ у больных СД 2 типа через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения при чувствительности 66,7% и специфичности 100% по данным ROC-анализа.

Новизна представленного исследования заключается в выявлении комбинации факторов, влияющих на развитие отдаленных НССС при СД 2 типа, которые можно оценивать в рутинной клинической практике для определения категории больных, для которых назначение новых классов антигипергликемических препаратов является наиболее приоритетным.

Ограничения исследования

На статистическую значимость полученных результатов мог повлиять небольшой объем выборки больных СД 2 типа, включенных в исследование. Исходно и в отдаленном периоде наблюдения для определения ДД ЛЖ использовались разные диагностические критерии. Отсутствовала оценка уровня NT-proBNP, параметров вариабельности гликемии в динамике. Не все больные смогли приехать на повторное клинико-лабораторное и ЭхоКГ-обследование.

Выводы

1. Предикторами начальных проявлений ХСН у больных СД 2 типа являются наличие и длительность стабильной ишемической болезни сердца, увеличение толщины задней стенки левого желудочка, размера левого предсердия, уровня триглицеридов, длительности диабета, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также повышение вариабельности гликемии в течение суток по величине стандартного отклонения и коэффициента вариабельности и наличие эпизодов гипогликемии в анамнезе.

2. Повышенный уровень NT-proBNP (более 125 пг/мл) у больных СД 2 типа выявлен в 16% случаев и ассоциирован с длительностью диабета более 10 лет, наличием стабильной ИБС, начальными проявлениями ХСН, гипертрофией миокарда ЛЖ и более низкой фракцией выброса ЛЖ по данным ЭхоКГ.

3. НССС у больных СД 2 типа среднего возраста с начальными проявлениями ХСН или без таковых через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения определены в 38,6% случаев и взаимосвязаны с исходным повышением уровня NT-proBNP, увеличением размера ЛП и уменьшением показателей теста 6-минутной ходьбы по данным логистической регрессии с процентом верного предсказания 81,9%.

4. На развитие отдаленных НССС у больных СД 2 типа оказывало влияние наличие эпизодов гипогликемии в анамнезе и вариабельность гликемии, что подтверждается анализом логистической регрессии, показавшим взаимосвязь развития новых кардиоваскулярных осложнений и смерти с исходным увеличением коэффициента вариабельности гликемии в течение дня, увеличением размера ЛП и наличием начальных проявлений ХСН с процентом верного предсказания 87,8%.

5. Наличие ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения у больных СД 2 типа взаимосвязано с исходным увеличением уровня NT-proBNP, особенно в сочетании с исходным увеличением индекса массы миокарда ЛЖ и ИМТ; уровень NT-proBNP более 31,2 пг/мл может рассматриваться как прогностический маркер ДД ЛЖ у больных СД 2 типа через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения с чувствительностью 66,7% и специфичностью 100%. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 // *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109-119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204-221. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021 // *Diabetes mellitus.* 2021; 24 (3): 204-221. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM12759.
3. Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И., Руф Р. Р. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе // *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27 (5): 4992. [Shabalin V. V., Grinshtein Yu. I., Ruf R. R. et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders and association with cardiovascular diseases in a large Siberian region // *Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27 (5): 4992. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4992.
4. Viigimaa M., Sachinidis A., Toumpourleka M., et al. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // *Curr Vasc Pharmacol.* 2020; 18 (2): 110-116. DOI: 10.2174/157016117666190405165151.
5. Bilak J. M., Gulsin G. S., McCann G. P. Cardiovascular and systemic determinants of exercise capacity in people with type 2 diabetes mellitus // *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021; 12: 2042018820980235. DOI: 10.1177/2042018820980235.
6. Zelniker T. A., Morrow D. A., Mosenzon O., et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy

- in DECLARE-TIMI 58 // *Eur J Heart Fail.* 2021; 23 (6): 1026-1036. DOI: 10.1002/ehf.2073.
7. Baldassarre S., Fragapani S., Panero A., et al. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study // *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1): 119. DOI: 10.1186/s12933-017-0601-z.
 8. Lee D. Y., Han K., Park S., et al. Glucose variability and the risks of stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in individuals with diabetes: retrospective cohort study // *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19 (1): 144. DOI: 10.1186/s12933-020-01134-0.
 9. Bouthoorn S., Valstar G. B., Gohar A. et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Diab Vasc Dis Res.* 2018; 15 (6): 477-493. DOI: 10.1177/1479164118787415.
 10. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (1): 111-117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
 11. Jarolim P., White W. B., Cannon C. P. et al. Serial Measurement of Natriuretic Peptides and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes in the EXAMINE Trial // *Diabetes Care.* 2018; 41 (7): 1510-1515. DOI: 10.2337/dc18-0109.
 12. Nah E. H., Kim S. Y., Cho S. et al. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study // *BMJ Open.* 2019; 9 (4): e026030. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026030.
 13. Tromp J., Khan M. A., Klip I. T. et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction // *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (4): e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989.
 14. Palmer S. C., Tendal B., Mustafa R. A. et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* 2021; 372: m4573. DOI: 10.1136/bmj.m4573.
 15. Gori M., Gupta D. K., Claggett B., et al. Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin for Cardiovascular Risk Prediction in Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Diabetes Care.* 2016; 39 (5): 677-685. DOI: 10.2337/dc15-1760.
 16. Froehlich L., Meyre P., Aeschbacher S. et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Heart.* 2019; 105 (24): 1884-1891. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315174.
 17. Wang Q., Wang J., Wang P. et al. Glycemic control is associated with atrial structural remodeling in patients with type 2 diabetes // *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19 (1): 278. DOI: 10.1186/s12872-019-1249.
 18. Seko Y., Kato T., Morita Y. et al. Association with left atrial volume index and long-term prognosis in patients without systolic dysfunction nor atrial fibrillation: an observational study // *Heart Vessels.* 2020; 35 (2): 223-231. DOI: 10.1007/s00380-019-01469-z.
 19. Grundtvig M., Eriksen-Volnes T., Ørn S. et al. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure // *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (5): 2904-2911. DOI: 10.1002/ehf2.12900.
 20. Zhou J. J., Schwenke D. C., Bahn G., Reaven P.; VADT Investigators. Glycemic Variation and Cardiovascular Risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial // *Diabetes Care.* 2018; 41 (10): 2187-2194. DOI: 10.2337/dc18-0548.
 21. Echouffo-Tcheugui J. B., Zhao S., Brock G. et al. Visit-to-Visit Glycemic Variability and Risks of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: The ALLHAT Study // *Diabetes Care.* 2019; 42 (3): 486-493. DOI: 10.2337/dc18-1430.
 22. Nagueh S. F. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13 (1 Pt 2): 228-244. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
 23. Grigorescu E. D., Lacatusu C. M., Floria M., Mihai B. M., Cretu I., Sorodoc L. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives // *Diagnostics (Basel).* 2019; 9 (3): 121. DOI: 10.3390/diagnostics9030121.
 24. Playford D., Strange G., Celermajer D. S. et al.; NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA) // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; 22 (5): 505-515. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa253.

Сведения об авторах:

Гражданкина Дарья Владимировна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; graghdankina@rambler.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; ibondar2008@gmail.com

Демин Александр Аристархович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; alexdemmin2006@yandex.ru

Information about the authors:

Darya V. Grazhdankina, Assistant of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia; graghdankina@rambler.ru

Irina A. Bondar, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia; ibondar2008@gmail.com

Alexandr A. Demin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia; alexdemmin2006@yandex.ru

Поступила/Received 04.07.2022

Принята в печать/Accepted 08.07.2022

Оценка эффективности противовирусной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с включением рекомбинантного интерферона альфа-2b

А. В. Мордык¹, ORCID: 0000-0001-6196-7256, amordik@mail.ru

О. Г. Иванова¹, ORCID: 0000-0003-0208-3017, olga-ivanova1969@mail.ru

К. Ю. Самсонов^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7029-812X, pablo-1911@mail.ru

С. В. Ситникова³, ORCID: 0000-0001-9568-9610, sveta_kptd@mail.ru

А. Н. Шувалов⁴, ORCID: 0000-0003-0972-9001, shuvalovan33@mail.ru

О. В. Паршина⁴, ORCID: 0000-0003-0959-3239, oparcae@yandex.ru

Т. С. Гусева⁴, ORCID: 0000-0003-3163-4519, oparcae@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Медико-санитарная часть № 4; 644039, Россия, Омск, ул. Воровского, 61/1

³ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулезный диспансер № 4; 644085, Россия, Омск, ул. Химиков, 8а

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

Резюме. В проспективное сравнительное контролируемое исследование были включены 100 пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19», рандомизированных в две группы: основная группа — 50 пациентов, получавших препараты интерферона альфа-2b (суппозитории ректальные, 3 000 000 МЕ, и гель для наружного и местного применения, 36 000 МЕ/г) и стандартную терапию; группа сравнения — 50 пациентов, получавших только стандартную терапию. Общая продолжительность наблюдения составила 22 дня. Комплексная терапия коронавирусной инфекции с применением препарата интерферона альфа-2b в основной группе приводила к ускоренной динамике обратного развития симптомов интоксикации, бронхолегочного и катарального синдромов. Нормализация величины общего балла в основной группе происходила на 2 дня (9 против 11 дней) быстрее, чем в группе сравнения. Доля лиц с нормализацией содержания Д-димера в основной группе превышала таковую в группе сравнения на 12% ($p > 0,05$). Положительная динамика изменений легочной ткани по результатам компьютерной томографии в основной группе регистрировалась на 22,7% чаще ($p = 0,018$). В группе сравнения до завершения сроков наблюдения умерли 6 (12%) пациентов, в основной группе летальных исходов зафиксировано не было. В течение всего периода наблюдения нежелательных явлений, связанных с приемом препарата интерферона альфа-2b или других лекарственных средств, входивших в схему лечения пациентов основной группы и группы сравнения, зарегистрировано не было. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности стандартной терапии COVID-19 при использовании препарата интерферона альфа-2b и подтверждают безопасность его применения в комбинации с препаратами других групп (противовирусные средства, антибиотики, антикоагулянты), что дает возможность рекомендовать его для включения в стандартные схемы лечения больных с новой коронавирусной инфекцией. Элиминация возбудителя у пациентов основной группы происходила на 10 дней раньше.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, интерферон альфа-2b, эффективность лечения, нежелательные явления.

Для цитирования: Мордык А. В., Иванова О. Г., Самсонов К. Ю., Ситникова С. В., Шувалов А. Н., Паршина О. В., Гусева Т. С. Оценка эффективности противовирусной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с включением рекомбинантного интерферона альфа-2b // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 36-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.005

Evaluation of the effectiveness of antiviral therapy for coronavirus infection (COVID-19) with the inclusion of recombinant interferon alpha-2b

Anna V. Mordyk¹, ORCID: 0000-0001-6196-7256, amordik@mail.ru

Olga G. Ivanova¹, ORCID: 0000-0003-0208-3017, olga-ivanova1969@mail.ru

Kirill Yu. Samsonov^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7029-812X, pablo-1911@mail.ru

Svetlana V. Sitnikova³, ORCID: 0000-0001-9568-9610, sveta_kptd@mail.ru

Aleksandr N. Shuvalov⁴, ORCID: 0000-0003-0972-9001, shuvalovan33@mail.ru

Olga V. Parshina⁴, ORCID: 0000-0003-0959-3239, oparcae@yandex.ru

Tatyana S. Guseva⁴, ORCID: 0000-0003-3163-4519, oparcae@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

² Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Medical and Sanitary Unit No. 4; 61/1 Vorovsky str., Omsk, 644039, Russia

³ Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Clinical Tuberculosis Dispensary No. 4; 8a Khimikov str., Omsk, 644085, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

Abstract. A prospective comparative controlled study included 100 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 coronavirus infection, randomized into two groups: the main group (MG) – 50 patients receiving interferon alpha-2b preparations, rectal suppositories 3,000,000 IU and gel for external and topical use 36,000 IU/g and standard therapy; comparison group (CG) – 50 patients who received only standard therapy. The total duration of observation was 22 days. Complex therapy of coronavirus infection with the use of interferon alpha-2b in the MG led to a faster dynamics of the reverse development of intoxication symptoms, bronchopulmonary and catarrhal syndromes. Normalization of the total score in the MG occurred faster than in the CG for 2 days (9 vs 11 days). The proportion of persons with normalization of the D-dimer content in the MG exceeded that in the CG by 12% ($p > 0.05$). Positive dynamics of changes in lung tissue according to the results of computed tomography in the MG was recorded 22.7% more often ($p = 0.018$). In the CG, 6 (12%) patients died before the end of the follow-up period, no deaths were recorded in the MG. During the entire observation period, no adverse events associated with interferon alpha-2b or other drugs included in the treatment regimen of patients with MG and CG were registered. The results obtained indicate a higher efficiency of standard COVID-19 therapy when using interferon alpha-2b, and confirm the safety of its use in combination with drugs of other groups (antiviral agents, antibiotics, anticoagulants), which makes it possible to recommend it for inclusion in standard treatment regimens for patients with a new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19 coronavirus infection, interferon alpha-2b, treatment efficacy, adverse events.

For citation: Mordyk A. V., Ivanova O. G., Samsonov K. Yu., Sitnikova S. V., Shuvalov A. N., Parshina O. V., Guseva T. S. Evaluation of the effectiveness of antiviral therapy for coronavirus infection (COVID-19) with the inclusion of recombinant interferon alpha-2b // *Lechaschi Vrach*. 2022; 7-8 (25): 36-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.005

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) не теряют своей социальной и медицинской значимости и остаются одной из приоритетных проблем здравоохранения во всем мире. По ориентировочным расчетам, экономический ущерб от ОРВИ в 2021 г. в Российской Федерации составил более 750 млрд рублей [1]. Несмотря на большое количество работ, посвященных профилактике и лечению ОРВИ [2-8], пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) внесла серьезные коррективы в терапевтическую тактику. Начиная с выявления первых случаев заболевания и по настоящее время ведется активный поиск лекарственных средств, обладающих противовирусным эффектом и минимумом нежелательных явлений [9]. Сегодня, благодаря клиническим исследованиям групп ученых разных стран мира, подтверждена низкая эффективность в отношении SARS-CoV-2 препаратов хинолина и гидроксихинолина, а также комбинированного препарата лопинавир/ритонавир [10].

Известные ранее общие характеристики патогенеза респираторных вирусных инфекций и полученные в ходе лабораторного исследования данные о механизмах развития COVID-19 позволили ряду исследователей высказать предположение о возможности применения в схемах противовирусной терапии различных модификаций препаратов интерферона, в частности – интерферона альфа-2b. Так, R. Pereda и соавт. (2020) в проспективном контролируемом

исследовании провели оценку терапевтической эффективности подкожного и внутримышечного введения интерферона (ИФН) альфа-2b у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Авторами доказано, что инъекции препарата 3 раза в неделю в течение 3 недель способствовали уменьшению летальности от 2,95% до 0,92%, а также увеличению доли больных, выписанных из стационара без клинических и рентгенологических проявлений заболевания и с отсутствием РНК SARS-CoV-2 до 95,4% (против 26,1% пациентов, не получавших ИФН альфа-2b) [11]. N. Wang и соавт. (2020) показали, что раннее (до 5 дня с момента госпитализации) применение препаратов ИФН альфа-2b способствует снижению внутригоспитальной летальности [12].

На наш взгляд, использование (как дополнение) в схемах противовирусной терапии COVID-19 отечественного препарата Виферон® может способствовать повышению эффективности лечения больных с учетом комплексного состава препарата (ИФН альфа-2b человеческий рекомбинантный + антиоксиданты), обладающего противовирусными и иммуномодулирующими свойствами.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности совместного использования препаратов ИФН альфа-2b (Виферон®), суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения, в составе противовирусной терапии COVID-19 у взрослых с включением фавипиравира.

Материалы и методы исследования

В проспективное, сравнительное, контролируемое исследование были включены 100 пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19», рандомизированных в две группы: основная группа (ОГ) — 50 пациентов (23 (46%) мужчины и 27 (54%) женщин, средний возраст — $51,2 \pm 1,27$ года), получавших препараты Виферон[®], суппозитории ректальные, и Виферон[®], гель для наружного и местного применения, и стандартную терапию; группа сравнения (ГС) — 50 пациентов (31 (62%) мужчина и 19 (38%) женщин ($\chi^2 = 2,576$; $p = 0,109$), средний возраст — $49,7 \pm 1,32$ года ($t = 0,819$; $p = 0,415$), получавших только стандартную терапию по схеме [9]. Рандомизация больных в группы осуществлялась способом конвертов после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании и оценки соответствия критериям включения/невключения. Для обеспечения статистической однородности пациентов в группах исследователи стратифицировали участников с учетом возраста для обеспечения пропорционального распределения.

Критериями включения были: наличие клинически и лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19 молекулярно-генетическим методом — полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или серологическим методом — иммуноферментным анализом (ИФА); легкая или среднетяжелая формы заболевания; срок обращения к врачу не позднее 48 часов с момента заболевания; отсутствие терапии иммуномодулирующими препаратами в течение последних 2 недель до начала исследования; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет включительно.

Критериями не включения являлись: наличие аллергических реакций в анамнезе к исследуемому препарату; подозрение на начальные проявления заболевания, имеющего сходную с COVID-19 симптоматику; наличие сопутствующего заболевания, требующего приема лекарственных препаратов, которые могут повлиять на оценку результатов исследования; возраст моложе 18 и старше 65 лет; одновременное участие в другом клиническом исследовании; беременность или период грудного вскармливания; прочие условия, которые препятствуют включению пациента в исследование.

Критериями исключения были: желание пациента прекратить участие в исследовании; появление любых состояний, которые ухудшают прогноз и делают невозможным дальнейшее участие в клиническом исследовании; необходимость назначения запрещенной сопутствующей терапии; нарушение Протокола исследования; другие административные причины.

Клиническое исследование включало следующие этапы: скрининг пациентов — 0-1 день (визит 0); рандомизация в исследовательские группы — 0-1 день (визит 1); терапия — в течение 14 дней (визиты 2-14); период последующего наблюдения — 21 день от начала терапии. Исследование не ограничивало права пациентов, проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. План исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Общая продолжительность периода наблюдения для пациентов составила не более 22 дней.

В исследовании использовали следующие методы: клинические — анамнез и жалобы, физикальное обследование; эпидемиологические — установление контакта с больным

COVID-19; лабораторные — общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма (D-димер, фибриноген), ИЛ-6; инструментальные — пульсоксиметрия, ЭКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) абдоминальное; рентгенологические — компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки; молекулярно-генетические — ПЦР для определения РНК SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки; ИФА для определения антител к SARS-CoV-2.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Statistica 12.0 и Biostat. В анализе использовались методы описательной статистики (среднее M, стандартная ошибка среднего m, стандартное отклонение σ , медиана Me, 25% и 75% квантили). Уровень значимости различий величин сравниваемых групп при условии нормального распределения определяли с помощью двухвыборочного t-теста для групп с разными дисперсиями, при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна — Уитни. Для анализа качественных показателей применяли точный тест Фишера (при количестве случаев менее 5), χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса (при числе случаев менее 10 и более 5). Различия величин показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [13].

Эффективность использования препарата оценивали по результатам положительной динамики клинических показателей заболевания, величину которых суммарно рассчитывали в баллах, согласно протоколу оценки тяжести состояния пациента с COVID-19 (NEWS — National Early Warning Score) [14], лабораторным показателям и изменениям в легких по результатам компьютерной томографии (КТ) до и во время лечения. Улучшением считали снижение общего балла, характеризующего состояние больного по сравнению с величиной балла при включении в исследование.

Оценка безопасности предполагала мониторинг состояния пациентов и анализ частоты развития нежелательных явлений в ОГ и ГС, степени их выраженности, определения причинно-следственной связи с приемом препарата.

Контакт с больным COVID-19 установлен у 8 (16%) больных ОГ и у 4 (8%) — в ГС ($\chi^2 = 1,515$; $p = 0,219$). Наличие сопутствующих заболеваний регистрировали с одинаковой частотой — у 33 (66%) больных в обеих группах ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$); отягощенный аллергологический анамнез отмечен у 3 (6%) больных только в ОГ. Статистических различий удельного веса отдельных нозологических форм сопутствующей соматической и инфекционной патологии у пациентов в группах наблюдения не выявлено.

На момент включения в исследование выраженность проявлений интоксикационного и бронхолегочного синдромов у пациентов в группах сравнения была практически одинаковой. В ОГ на 6% чаще регистрировали одышку ($p = 0,500$) и нарушения вкуса ($p = 0,102$), лихорадку со средним значением температуры тела (Me (Q_{25} ; Q_{75}) $37,8$ ($37,7$; $38,2$) °C; в ГС — $37,8$ ($37,6$; $38,0$) °C (критерий Манна — Уитни = $1,068$; $p = 0,285$). Частота сердечных сокращений (Me (Q_{25} ; Q_{75}) у пациентов в ОГ была равна $91,5$ ($86,0$; $101,0$) уд./мин, в ГС — $97,0$ ($86,0$; $102,0$) уд./мин (критерий Манна — Уитни = $0,873$; $p = 0,383$). Статистически значимых различий величин частоты дыхательных движений (Me (Q_{25} ; Q_{75}) у больных в группах наблюдения выявлено не было. Средняя величина SpO₂ (Me (Q_{25} ; Q_{75}) у пациентов в ОГ составила $95,0$ ($92,0$; $97,0$), в ГС — $95,0$ ($93,0$; $96,0$) (критерий Манна — Уитни = $0,306$; $p = 0,760$). Оксигенотерапия проводилась у 43 (86%) больных в ОГ и 43 (86%) — в ГС ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$).

Боль в животе отмечали 7 (14%) пациентов в ОГ и 11 (22%) в ГС (χ^2 с поправкой Йейтса = 1,084; $p = 0,298$). Диарея выявлена у 13 (26%) больных в ОГ и у 12 (24%) в ГС ($\chi^2 = 0,053$; $p = 0,818$). Статистически значимых различий величин С-реактивного белка (СРБ) в крови у пациентов выявлено не было: $28,76 \pm 2,62$ в ОГ против $29,16 \pm 2,35$ в ГС ($t = -0,114$; $p = 0,910$).

На момент начала исследования результаты определения РНК SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки у всех пациентов были положительными. У больных в ОГ содержание IgM было выше на 38,9%, составляя $6,32 \pm 0,97$ ОЕ/мл против $3,86 \pm 0,77$ ОЕ/мл в ГС ($t = 1,986$; $p = 0,05$); IgG — на 15,6% ниже: $1,19 \pm 0,24$ ОЕ/мл против $1,41 \pm 0,27$ ОЕ/мл ($t = -0,609$; $p = 0,544$). Уровень ИЛ-6 у пациентов ГС был на 28,9% выше: $29,99 \pm 6,04$ пг/мл против $21,33 \pm 3,17$ пг/мл в ОГ ($t = -1,270$; $p = 0,207$), ЛДГ — на 5,18% ниже: $312,54 \pm 20,29$ Ед/л против $329,62 \pm 19,94$ Ед/л ($t = 0,60$; $p = 0,550$), как и содержание ферритина — на 6,9%: $461,62 \pm 38,41$ мкг/л против $495,85 \pm 35,91$ мкг/л в ОГ ($t = 0,651$; $p = 0,517$).

Содержание D-димера в ОГ было на 22,2% выше: $423,27 \pm 45,49$ нг /мл против $329,34 \pm 10,99$ нг /мл в ГС ($t = 0,661$; $p = 0,510$), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — на 4,9% больше: $32,94 \pm 1,55$ сек против $31,33 \pm 1,5$ сек ($t = 0,722$; $p = 0,471$), протромбиновое время (ПВ) — на 9,5%: $14,89 \pm 0,27$ сек против $13,48 \pm 0,82$ сек ($t = 1,728$; $p = 0,09$), содержание фибриногена — на 7,4 %: $4,07 \pm 0,09$ г/л против $3,77 \pm 0,24$ г/л ($t = 1,238$; $p = 0,221$), среднее значение международного нормализованного отношения (МНО) — на 7,4% больше: $1,07 \pm 0,02$ против $0,99 \pm 0,04$ ($t = 1,868$; $p = 0,068$).

Объем поражения легочной ткани по результатам КТ представлен в табл. 1.

Таким образом, пациенты в группах наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Пациенты, рандомизированные в ОГ, помимо стандартной терапии коронавирусной инфекции с включением фавипиравира, получали препарат Виферон®, суппозитории ректальные, и Виферон®, гель для наружного и местного применения, по предложенной схеме.

Виферон® — ИФН альфа-2b человеческий рекомбинантный — обладает иммуномодулирующими, противовирусными, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Состав препарата обеспечивает ряд дополнительных эффектов: в присутствии антиоксидантов (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), обладающих противовоспалительным, мембрано-

стабилизирующим, а также регенерирующим свойствами, возрастает специфическая противовирусная активность ИФН, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы ИФН [15].

Схема применения препарата Виферон®: суппозитории ректальные (ИФН альфа-2b) 3 000 000 МЕ — три раза в сутки через каждые 8 часов в течение 14 дней. Виферон®, гель для наружного и местного применения (ИФН альфа-2b), 36 000 МЕ/г 5 раз в сутки наносили на поверхность слизистой оболочки носовых ходов и, дополнительно, на поверхность небных миндалин в виде полоски длиной не более 0,5 см (4000 МЕ) при помощи шпателя или ватного тампона в течение 14 дней.

Пациенты, рандомизированные в ГС, получали только стандартное лечение коронавирусной инфекции с включением фавипиравира, без использования препаратов ИФН альфа-2b. Вся проводимая терапия регистрировалась в первичной документации пациента и ИРК и соответствовала содержанию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [9]. С практически одинаковой частотой пациентам в ОГ и ГС назначали антибактериальные средства, муколитики, антикоагулянты, дезинтоксикационную терапию (Реамберин), глюкокортикостероиды. Только восемь пациентов получали лопинавир/ритонавир ($n = 1$), а также тоцилизумаб ($n = 7$).

Результаты и обсуждение

У пациентов ОГ (стандартная терапия + Виферон®) обратное развитие симптомов интоксикации происходило быстрее на 2-8 дней: головная боль прекратилась к 9-му, миалгия — к 7-му дню от начала лечения, тогда как в группе сравнения — к 16-му и 14-му дню ($p < 0,001$), слабость — к 16-му дню (в ГС — к 16-му дню жалобы на слабость предъявляли 9 (81,8%) больных ($p < 0,001$)). Кашель у пациентов в ОГ исчезал к 15-му дню от начала лечения, в ГС — сохранялся на 16-й день у 6 (54,5%) больных ($p < 0,001$), ринит — на 8-й и 10-й день соответственно ($p < 0,001$). Нарушения обоняния пациенты ОГ переставали отмечать к 13-му, нарушения вкуса — к 15-му дню от начала лечения, в ГС — к 20-22 дню ($p < 0,001$). Одышка в ОГ прекратилась к 14-му, в ГС — к 22-му дню наблюдения и позже ($p < 0,001$).

Температура тела у пациентов ОГ нормализовалась ($36,8 \pm 0,05$ °C) к 5-му дню от начала лечения, в ГС ($36,9 \pm 0,55$) —

Таблица 1

Объем поражения легочной ткани по результатам КТ органов грудной клетки у пациентов на момент начала исследования [таблица составлена авторами] / The volume of lung tissue damage according to the results of CT of the chest cavity in patients at the time of the start of the study [table compiled by the authors]

Объем поражения легочной ткани, %	ОГ (n = 50), абс. (%)	ГС (n = 50), абс. (%)	χ^2	p
0-25	14 (28)	16 (32)	0,190	0,663
26-50	32 (64)	33 (66)	0,044	0,834
51-75	4 (8)	1 (2)	0,363*	0,397
76 и более	0	0	—	—

Примечание. * Точный тест Фишера, из анализа исключены нулевые частоты.

Таблица 2

Сроки элиминации вируса (по результатам ПЦР в образцах из носоглотки) [таблица составлена авторами] / Terms of elimination of the virus (according to the results of PCR in samples from the nasopharynx) [table compiled by the authors]

Показатели	ОГ (n = 50), абс. (%)	ГС (n = 50), абс. (%)	χ^2	p
ПЦР 1 (0-й визит)	50 (100)	50 (100)	—	—
ПЦР 2 (5-й визит)	12 (24)	22 (44)	4,451	0,035
ПЦР 3 (15-й визит)	0	2 (4)	—	—

Примечание. Из анализа исключены нулевые частоты.

к 6-му дню ($t = -0,525$; $p = 0,601$). Величина общего балла в ОГ стала равной нулю к 9-му дню наблюдения, в ГС — к 11-му дню. К 15-му дню наблюдения величины общего балла, равной 0-2, достигли все пациенты в ОГ и 12 (84,7%) из 14 пациентов, оставшихся на стационарном лечении в ГС. Доля больных с величиной SpO_2 не ниже 95% к 15-му дню наблюдения в ОГ составила 100%, в ГС — 71,4% ($\chi^2 = 6,476$; $p = 0,011$).

Согласно данным, представленным в табл. 2, элиминация возбудителя у пациентов ОГ происходила на 10 дней раньше ($\chi^2 = 4,451$, $p = 0,035$).

Динамика изменений уровня антител к антигенам SARS-CoV-2, ИЛ-6, ферритина, ЛДГ у пациентов в группах наблюдения представлена в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у пациентов ОГ уровень IgM в динамике к 15-му визиту был на 31,1% выше ($p = 0,001$), а уровень IgG — на 12,3% выше ($p = 0,159$), чем в ГС. Содержание ИЛ-6 в эти же сроки в ОГ было в 4,3 раза ($p = 0,008$), а СРБ — в 1,6 раза ниже, чем в ГС, что свидетельствует о более быстром обратном раз-

Таблица 3
Динамика изменений уровня антител (IgM, IgG) к антигену SARS-CoV-2, ИЛ-6, ферритина, ЛДГ, СРБ у пациентов в группах наблюдения [таблица составлена авторами] / Dynamics of changes in the level of antibodies (IgM, IgG) to the antigen SARS-CoV-2, IL-6, ferritin, LDH, CRP in patients in the observation groups [table compiled by the authors]

Показатели	ОГ (n = 50), M ± m	ГС (n = 50), M ± m	t	p
До начала лечения				
IgM-1, ОЕ/мл	6,32 ± 0,97	3,86 ± 0,77	1,986	0,05
IgG-1, ОЕ/мл	1,19 ± 0,24	1,41 ± 0,27	-0,609	0,544
ИЛ-6, пг/мл	21,33 ± 3,17	29,99 ± 6,04	-1,270	0,207
Ферритин-1, мкг/л	495,85 ± 35,91	461,62 ± 38,41	0,651	0,517
ЛДГ-1, Ед/л	329,62 ± 19,94	312,54 ± 20,29	0,600	0,550
СРБ-1, г/л	28,76 ± 2,62	29,16 ± 2,35	-0,114	0,910
Контроль-1				
Показатели	ОГ (n = 50), M ± m	ГС (n = 50), M ± m	t	p
IgM-2, ОЕ/мл	13,38 ± 1,28	8,98 ± 1,05	2,658	0,009
IgG-2, ОЕ/мл	3,57 ± 0,27	3,07 ± 0,31	1,216	0,227
ИЛ-6	16,45 ± 3,15	42,05 ± 8,97	-2,693	0,008
Ферритин-2, мкг/л	468,3 ± 35,44	510,04 ± 35,43	-0,833	0,407
ЛДГ-2, Ед/л	309,4 ± 16,28	340,84 ± 20,17	-1,213	0,228
СРБ-2, г/л	20,08 ± 2,06	22,79 ± 2,88	-0,765	0,446
Контроль-2				
Показатели	ОГ (n = 46), M ± m	ГС (n = 40), M ± m	t	p
IgM-3, ОЕ/мл	17,83 ± 1,23	12,29 ± 1,06	3,360	0,001
IgG-3, ОЕ/мл	6,08 ± 0,34	5,33 ± 0,41	1,420	0,159
ИЛ-6	4,01 ± 0,67	17,09 ± 5,07	-2,738	0,008
Ферритин-3, мкг/л	440,75 ± 34,93	451,65 ± 34,25	-0,221	0,825
ЛДГ-3, Ед/л	265,6 ± 11,7	283,73 ± 19,22	-0,829	0,409
СРБ-3, г/л	11,44 ± 1,56	17,75 ± 3,42	-1,753	0,083

Таблица 4

Доля пациентов с тенденцией к нормализации показателей биохимического анализа крови к моменту завершения лечения (15-й визит) [таблица составлена авторами] / Proportion of patients with a trend towards normalization of biochemical blood test parameters by the end of treatment (15th visit) [table compiled by the authors]

Показатель Нормальные значения	ОГ (n = 46) ¹ , абс. (%)	ГС (n = 41) ² , абс. (%)	χ^2	p
СРБ, мг/мл (0-5 мг/мл)	1 (2,2)	1 (2,4)	1,000**	0,526
Ферритин, мкг/л (м. — 20-250; ж. — 10-120 мкг/л)	4 (8,7)	6 (14,6)	0,506**	0,596
ЛДГ, Ед/л (м. — 135-225; ж. — 135-214 Ед/л)	18 (39,1)	21 (51,2)	1,281	0,258
Д-димер, нг/мл (менее 243 нг/мл)	19 (41,3)	12 (29,3)	1,369	0,242
ИЛ-6, пг/мл (0-7 пг/мл)	37 (80,4)	29 (68,3)	1,110*	0,293

Примечание. ¹ Количество обследованных пациентов в основной группе к 15-му визиту; ² Количество обследованных больных в группе сравнения к 15-му визиту (умерли 5); * χ^2 с поправкой Йейтса; ** Точный тест Фишера.

витии воспалительного процесса у пациентов, получавших Виферон®. Уровень ЛДГ у пациентов ОГ был на 6,4% ниже ($p = 0,083$), вероятно, из-за более выраженного антиоксидантного эффекта вследствие совместного назначения Реамберина (производное янтарной кислоты, обладающей мощным антиоксидантным действием) и Виферона®, содержащего антиоксиданты — аскорбиновую кислоту и альфа-токоферола ацетат [17].

Статистически значимых различий при сравнении биохимических показателей не выявлено, хотя более выраженная положительная динамика определялась у пациентов в ОГ по результатам оценки нормализации величин показателей «Д-димер» и «ИЛ-6», характерных для тромбогеморрагических осложнений [16-18] (табл. 4).

Положительная динамика изменений легочной ткани по результатам КТ в ОГ была более выраженной и регистрировалась на 22,7% чаще ($p = 0,018$), чем в ГС, тогда как распространенные процессы с поражением 51-75% легочной ткани до начала терапии выявляли на 1,5% чаще ($p = 0,084$). В ГС до завершения сроков наблюдения умерли 6 пациентов, в ОГ летальных исходов зафиксировано не было.

В течение всего периода наблюдения каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом препарата ИФН альфа-2b (Виферон®) или других лекарственных средств, входивших в схему лечения пациентов ОГ и ГС, зарегистрировано не было.

Таким образом, доказана терапевтическая эффективность препарата Виферон® (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) при включении их в стандартную терапию коронавирусной инфекции, проявлявшаяся в более быстрой динамике обратного развития симптомов интоксикации, бронхолегочного и катарального синдромов, лабораторных показателей, элиминации вируса, нормализации величины общего балла на 2 дня раньше, чем в группе сравнения.

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность и безопасность применения ИФН альфа-2b в комбинации с препаратами других групп (противовирусные средства, антибиотики, антикоагулянты), что позволяет рекомендовать Виферон® для лечения данной категории больных. Учитывая, что использование суппозиторий ректальных и геля для наружного применения не требует специального оборудования и дополнительных затрат на оплату труда медицинских работников, включение препарата Виферон® в стандартные схемы лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 может также повысить их рентабельность. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
[On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2022. 340 p.]
- Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций: Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 63 с.
[Nonspecific prevention of influenza and other acute respiratory infections: Methodological recommendations. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2019. 63 p.]
- Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. 33 с.
[Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: Clinical recommendations. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 33 p.]
- Селькова Е. П., Семенов Т. А., Ленева И. А., Бурцева Е. И. Гомеопатические препараты в профилактике и лечении гриппа // Фарматека. 2006; (5): 55.
[Sel'kova E. P., Semenenko T. A., Leneva I. A., Burceva E. I. Homeopathic medicines in the prevention and treatment of influenza // Farmateka. 2006; (5): 55.]
- Ноздрачева А. В., Готвянская Т. П., Семенов А. В., Афонин С. А. Основные направления неспецифической профилактики инфекционных заболеваний // Санитарный врач. 2021; 11: 24-37.
[Nozdracheva A. V., Gotvyanskaya T. P., Semenenko A. V., Afonin S. A. The main directions of non-specific prevention of infectious diseases // Sanitarnyj vrach. 2021; 11: 24-37.] <https://doi.org/10.33920/med-08-2111-02>.
- Тимченко В. Н., Суховецкая В. Ф., Чернова Т. М., Баракина Е. В., Починяева Л. М., Малиновская В. В., Семенов Т. А., Шувалов А. Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2020; 99 (1): 100-106.
[Timchenko V. N., Suhoveckaya V. F., Chernova T. M., Barakina E. V., Pochinyayeva L. M., Malinovskaya V. V., Semenenko T. A., Shuvalov A. N. The role of early etiological interpretation of acute respiratory viral infections in the choice of antiviral therapy in children in hospital settings // Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2020; 99 (1): 100-106.] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106>.
- Романцов М. Г., Селькова Е. П., Гаращенко М. В., Семенов Т. А., Шувалов А. А., Кондратьева Е. И. и др. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (9-10): 37-41.
[Romanstov M. G., Sel'kova E. P., Garashchenko M. V., Semenenko T. A., Shul'dyakov A. A., Kondrat'eva E. I. et al. Increasing the natural resistance of children in order to prevent influenza and ARVI (results of multicenter randomized trials) // Antibiotiki i himioterapiya. 2009; 54 (9-10): 37-41.]
- Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 33 с.
[Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. Clinical recommendations. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. 33 p.]
- Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации.
[Temporary clinical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation.]
- Maciorowski D., Idrissi S. Z. E., Gupta Y., Medernach B. J., Burns M. B., Becker D. P., et al. A Review of the Preclinical and Clinical Efficacy of Remdesivir, Hydroxychloroquine, and Lopinavir-Ritonavir Treatments against COVID-19 // SLAS Discov. 2020; 25 (10): 1108-1122. DOI: 10.1177/2472555220958385.
- Pereda R., González D., Rivero H. B., Rivero J. C., Pérez A., Lopez L. D., et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon Alpha 2b Treatment for COVID-19 Patient Recovery // J Interferon Cytokine Res. 2020; 40 (12): 578-588. DOI: 10.1089/jir.2020.0188.
- Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients // Cell Host Microbe. 2020; 28 (3): 455-464. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.005.
- Мамаев А. Н. Основы медицинской статистики. М.: Практическая медицина, 2011. 128 с.
[Mamaev A. N. Fundamentals of medical statistics. M.: Practical Medicine, 2011. 128 p.]
- Протокол оценки тяжести состояния пациента с COVID-19 (NEWS). Доступно на: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/23_04_2020/33_GS_Protokol_NEWS__1_.pdf (дата обращения: 28.07.2022).
[Protocol for assessing the severity of the patient's condition with COVID-19 (NEWS). Available at: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/23_04_2020/33_GS_Protokol_NEWS__1_.pdf (Accessed: 28 July 2022).]
- Регистр лекарственных средств России: РЛС Энциклопедия лекарств. Вып. 25. М.: ВЕДАНТА, 2017.
[Register of Medicines of Russia: Radar Encyclopedia of medicines. Issue 25. M.: VEDANTA, 2017.]
- Назаренко Г. И., Кушкун А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2000.

- [Nazarenko G. I., Kishkun A. Clinical evaluation of the results of laboratory studies. M.: Medicine, 2000.]
17. Пасько В. Г., Кутепов Д. Е., Гаврилов С. В., Глухова С., Устименко А. В., Журавлев С. В. и др. Анализ эффективности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Лечение и профилактика. 2020; 10 (3): 5-10.
- [Pas'ko V. G., Kutevov D. E., Gavrilov S. V., Gluhova S., Ustimenko A. V., Zhuravlev S. V. et al. Analysis of the effectiveness of treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19 // Lechenie i profilaktika. 2020; 10 (3): 5-10.]
18. Воробьев П. А., Момот А. П., Краснова Л. С., Воробьев А. П., Талипов А. К. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19 // Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 51-56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887.
- [Vorob'ev P. A., Momot A. P., Krasnova L. S., Vorob'ev A. P., Talipov A. K. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection // Terapevticheskij arhiv. 2020; 92 (11): 51-56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887.]

Сведения об авторах:

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; amordik@mail.ru

Иванова Ольга Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; olga-ivanova1969@mail.ru

Самсонов Кирилл Юрьевич, терапевт Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области Медико-санитарная часть № 4, 644039, Россия, Омск, ул. Воровского, 61/1; ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; pablo-1911@mail.ru

Ситникова Светлана Владимировна, заместитель главного врача по медицинской части Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулезный диспансер № 4; 644085, Россия, Омск, ул. Химиков, 8а; sveta_kptd@mail.ru

Шувалов Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; shuvalovan.33@mail.ru

Паршина Ольга Васильевна, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; oparcae@yandex.ru

Гусева Татьяна Сергеевна, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; oparcae@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Mordyk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthiology, Pulmonology and Infectious Disease at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; amordik@mail.ru

Olga G. Ivanova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthiology, Pulmonology and Infectious Disease at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; olga-ivanova1969@mail.ru

Kirill Yu. Samsonov, General practitioner at the Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Medical and Sanitary Unit No. 4, 61/1 Vorovsky str., Omsk, 644039, Russia; Assistant of the Department of Phthiology, Pulmonology and Infectious Disease at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; pablo-1911@mail.ru

Svetlana V. Sitnikova, Deputy Chief Medical Officer of the Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Clinical Tuberculosis Dispensary No. 4; 8a Khimikov str., Omsk, 644085, Russia; sveta_kptd@mail.ru

Aleksandr N. Shuvalov, MD, Researcher of the Laboratory of Ontogeny and Correction of the Interferon System at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; shuvalovan.33@mail.ru

Olga V. Parshina, Researcher of the Laboratory of Ontogeny and Correction of the Interferon System at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; oparcae@yandex.ru

Tatyana S. Guseva, Researcher of the Laboratory of Ontogeny and Correction of the Interferon System at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; oparcae@mail.ru

Поступила/Received 04.08.2022

Принята в печать/Accepted 07.08.2022

Опыт клинико-экспериментальных исследований в области рефлексотерапии

Л. Г. Агасаров, ORCID: 0000-0001-5218-1163, lev.agasarov@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Федеральное государственное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, 32
Некоммерческое партнерство Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов; 115114, Россия, Москва, ул. Летниковская, 5

Резюме. Материалы статьи на концептуальном уровне обобщают результаты собственных исследований, направленных на научное обоснование применения рефлексотерапии. В ходе уточнения значимых механизмов метода впервые экспериментально подтверждена первостепенность неспецифической реакции, воспроизводящей адаптацию к повторному действию мягкого стресса. Данный феномен зафиксирован и на практике в виде идентичности реакций на различные виды зональной электростимуляции. Помимо этого основополагающего звена, при анализе отдельных способов прослеживаются и дополнительные влияния. Так, при пояснично-крестцовых дорсопатиях достоверное превосходство фармакопунктуры (введения лекарственных средств в область точек рефлексотерапии) над сравниваемыми методами проявлялось и в положительных структурно-модифицирующих изменениях пораженных межпозвонковых дисков. Еще одной результативной методикой, в том числе и в отношении дорсопатий, является спектральная фототерапия – раздражение рефлексогенных зон и точек низкоэнергетическими источниками света со спектрами испускания различных химических элементов. Среди других приоритетных направлений в ходе коррекции социально-стрессовых расстройств у лиц опасных профессий (сотрудников силовых ведомств, участвующих в локальных операциях, и ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС) был отмечен приоритет сочетания психологической коррекции и низкочастотного электромагнитного воздействия – пульсогомоиндикации. В блоке исследований по сексологии у одной трети практически здоровых мужчин до 35 лет зафиксировано отчетливое снижение половой активности в виде типового патологического состояния из гуморальных, невротических и вазоспастических компонентов. Подобное переплетение звеньев выявлено и при сексуальных нарушениях, патогномичных для мужчин с пояснично-крестцовыми дорсопатиями. В процессе выбора способов восстановления сексуальной активности были учтены экспериментальные данные о стресс-лимитирующем влиянии различных технологий. Однако на практике подтверждена высокая результативность спектральной фототерапии как в профилактическом, так и лечебном отношении. Приведенные исследования нашли отражение в многочисленных публикациях, включая монографии, патентах на изобретения и материалах проводимых нами конференций.

Ключевые слова: экспериментальная медицина, дорсопатии, половые дисфункции, рефлексотерапия, фармакопунктура, спектральная фототерапия.

Для цитирования: Агасаров Л. Г. Опыт клинико-экспериментальных исследований в области рефлексотерапии // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 43-46. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.006

Experience of clinical and experimental research in the field of reflexology

Lev G. Agasarov, ORCID: 0000-0001-5218-1163, lev.agasarov@mail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Federal State Institution National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32 Novy Arbat Str., Moscow, 121099, Russia

Non-profit partnership Professional Association of Reflexologists; 5 Letnikovskaya str., Moscow, 115114, Russia

Abstract. The materials of the article at the conceptual level summarize the results of their own research aimed at the scientific substantiation of the use of reflexology. In the course of clarifying the significant mechanisms of the method, the primacy of a nonspecific reaction reproducing adaptation to the repeated action of mild stress was experimentally confirmed for the first time. This phenomenon is fixed in practice, in the form of the identity of reactions to various types of zonal electrical stimulation. In addition to this, the fundamental link, when analyzing individual methods, additional influences can be traced. Thus, with lumbosacral dorsopathies, the reliable superiority of pharmacopuncture (i.e., the introduction of drugs into the area of reflexology points) over the compared methods was also manifested in positive structural-modifying changes in the «affected» intervertebral discs. Another effective technique, including in relation to

dorsopathies, is spectral phototherapy — irritation of reflexogenic zones and points with low-energy light sources with emission spectra of various chemical elements. Among other priority areas, during the correction of social and stress disorders in persons of dangerous professions — employees of law enforcement agencies involved in local operations, and liquidators of the consequences of the Chernobyl accident, the priority of combining psychological correction and low-frequency electromagnetic effects was noted. In the block of studies on sexology, one third of practically healthy men under 35 years of age recorded a distinct decrease in the sexual activity of persons in the form of a typical pathological condition of humoral, neurotic and vasospastic components. A similar interweaving of links is also revealed in sexual disorders, pathognomonic for men with lumbosacral dorsopathies. In the process of choosing ways to restore sexual activity, experimental data on the stress-limiting effect of various technologies were taken into account. However, in practice, the high effectiveness of spectral phototherapy has been confirmed both in prophylactic and therapeutic terms. These studies are reflected in numerous publications, including monographs, patents for invention and materials of our conferences.

Keywords: experimental medicine, dorsopathy, sexual dysfunctions, reflexology, pharmacopuncture, spectral phototherapy.

For citation: Agasarov L. G. Experience of clinical and experimental research in the field of reflexology // *Lechaschi Vrach*. 2022; 7-8 (25): 43-46. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.006

Статья в реферативном стиле обобщает более чем тридцатилетний опыт собственных исследований в области экспериментальной медицины применительно к такой лечебно-профилактической системе, как рефлексотерапия. С некой долей гиперболы это направление само по себе можно рассматривать как экспериментальное, поскольку при объяснении его механизмов приходится балансировать между древними восточными и современными гипотезами [9]. Ориентируясь на последние, понятные для врача, рефлексотерапия представляется «системой поддержки гомеостаза и целенаправленной коррекции патологических состояний путем стимуляции цепей рефлексогенных локусов (обозначаемых как точки рефлексотерапии) различными факторами, преимущественно физической природы» [1]. Наблюдаемые при этом эффекты стереотипно объясняют с позиций рефлекторной теории в виде цепи взаимосвязанных реакций от местной до генерализованной [13]. Это объяснение было предложено еще в середине двадцатого столетия и по большому счету приложимо к любому виду физической стимуляции. При всей стройности, данная теория все же отражает только одно, наиболее наглядное анальгетическое влияние метода, при игнорировании других его возможностей. В этом плане значимую (если не первостепенную) роль может играть неспецифическая реакция, близкая к адаптации, на повторное воздействие «мягкого» стресса и, как следствие, сглаживающая выраженность гиперadreналовых реакций. Данный тезис был подтвержден нами опытным путем — реакцией крыс на единичную процедуру рефлексотерапии, однотипной с ответом на стрессогенный фактор в виде полярного изменения значений ключевых звеньев — кортикостерона и β -эндорфина. С другой стороны, нивелирование у животных реакции на стресс как таковой по завершении курсового воздействия сочетается с инверсией соотношения указанных показателей [17]. Выявленный феномен также подтвержден клинически, а именно однонаправленностью физиологических реакций на различные виды физического воздействия [18], включая локальную электростимуляцию. Помимо этого основополагающего звена, в современных способах рефлексотерапии прослеживаются и дополнительные корректирующие механизмы. Здесь в первую очередь следует выделить биопунктуру (в узком понимании — фармакопунктуру): накожную или инъекционную стимуляцию точек рефлексотерапии разнообразными активными агентами — эфирными маслами, медицинским озоном, лекарственными средствами и др. [7, 10]. При введении медикамента в проекцию

точек рефлексотерапии его выбор определяется характером патологии соответственно базовым принципам клинической фармакологии, а саму технику можно трактовать как оригинальную разновидность медикаментозных блокад, к примеру, по Аствацатурову. Собственная монография «Фармакопунктура» [2], систематизировавшая разрозненные на момент выпуска сведения, была опубликована в России первой. В данной комбинированной технологии выделяют несколько лечебных механизмов. В частности, сдвиг объемных характеристик тканей в ответ на инъекцию в них жидкости обеспечивает длительное раздражение точек рефлексотерапии. Принимают во внимание и терапевтическое значение образуемых множественных депо препарата. И, наконец, предполагают интимное взаимодействие точки и препарата в соответствии с принципом «ключ к замку», что в свою очередь является поводом к многочисленным научным спекуляциям. Это спорная в обосновании, но действенная методика, показательным примером чего является ее использование при пояснично-крестцовых вертеброгенных синдромах (дорсопатиях). В данных исследованиях подтверждено однозначное превосходство фармакопунктуры над другими сравниваемыми способами, проявляющееся и в структурной модификации пораженных межпозвонковых дисков [8, 15]. Объяснение этого феномена, отмеченного только в случае фармакопунктуры, лежит, на наш взгляд, в плоскости низкоэнергетических механизмов стимуляции. К результативным и отсюда перспективным методам физической медицины следует отнести и спектральную фототерапию — «стимуляцию рефлексогенных зон или точек низкоэнергетическими источниками света со спектрами испускания различных химических элементов» [6]. С целью коррекции состояния различных органов и систем на практике используют специальные лампы с полым катодом со спектром излучения строго определенных химических элементов. В частности, при сочетанной патологии локомоторной и сердечно-сосудистой системы приоритетными являются калий, кальций, марганец и натрий. Использование данного способа сопровождается рядом эффектов, выходящих за рамки, свойственные рефлексотерапии. К примеру, в условиях эксперимента показано, что 1,5-минутное воздействие на локусы лампой со спектром испускания марганца обеспечивает двукратное увеличение концентрации этого элемента в крови [8]. Возвращаясь к модели пояснично-крестцовых дорсопатий, можно отметить, что спектральная фототерапия и здесь значительно (на уровне достоверности) превосходит другие сравниваемые способы,

включая общепринятый терапевтический комплекс. Приоритетная серия исследований посвящена оценке механизмов и коррекции социально-стрессовых расстройств у лиц опасных профессий — представителей силовых ведомств, участвующих в локальных операциях, и ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (далее — ликвидаторов). Выбор и сопоставление этих двух групп объяснялись различием в механизмах стрессирования, а сам процесс характеризовался доминированием в клинической картине невротических и кардиоваскулярных сдвигов. Исследования выполняли в разновозрастных группах пациентов, наблюдая при этом за статусом ликвидаторов на протяжении более 10 лет [11, 12]. На момент первичного общения проявления стресса у ликвидаторов уже носили отчетливый (причем полиморфный) характер, тогда как у ветеранов силовых ведомств прослеживалось доминирование аффективных реакций при умеренной выраженности астеноневротизации. При этом типичные для ликвидаторов среднего возраста соматические жалобы преимущественно функционального типа в последующем сменялись устойчивой артериальной гипертензией. В ходе обследования сотрудников силовых ведомств среднего возраста был отмечен удовлетворительный уровень физического здоровья. Тем не менее у 23% из этих лиц отмечались сердечно-сосудистые нарушения в виде кардиалгий и ряда других признаков, нарастающих с течением лет по интенсивности и приобретающих характер органической патологии. На первом этапе работы применительно к невротическим проявлениям был отмечен приоритет двух способов психологической коррекции — аутогенной тренировки и дыхательно-релаксационного тренинга. Однако вполне понятная их низкая результативность в отношении кардиальных расстройств определила дополнительное применение низкочастотного электромагнитного воздействия — пульсогомоиндикации, обеспечивающей коррекцию сосудистых сдвигов по принципу обратной связи. Предложенный комплекс был достоверно результативнее других подходов и приводил к улучшению ряда ключевых показателей (в том числе качества жизни) в трети наблюдений в обоих сравниваемых контингентах [12]. Следующее развиваемое направление, базирующееся на разработанных нами клинических рекомендациях [16], затрагивает вопросы мужской сексологии и сексопатологии. В формате лечебно-профилактических мероприятий в нескольких регионах страны (Москва, Ростовская область, Краснодарский край) было выполнено обследование так называемых практически здоровых мужчин в возрасте до 35 лет. В результате установлено отчетливое и достоверное снижение уровня половой активности у 36% опрошенных [5]. В этом плане красноречивым, хотя и несколько патетичным является высказывание о «выходе проблемы охраны здоровья мужчин за рамки здравоохранения... и теснейшей связи с состоянием национальной безопасности» (Ш. Н. Галимов, 2008). При этом, в противовес догме об избирательности поражения одного из звеньев копулятивного цикла, нами описано характерное для данных лиц типовое патологическое состояние — по аналогии с типовой реакцией — в виде триады из гуморальных (срыв обратной связи «гонады — гипофиз» на фоне ослабления половой конституции), невротических и вазоспастических компонентов [4]. В развитие этого положения были детализированы и патофизиологические механизмы уже имеющихся сексуальных нарушений, патогномич-

ных для мужчин с хроническим течением пояснично-крестцовых дорсопатий. Хрестоматийно их связывают с поражением крестцового отдела позвоночника — одного из центров эрекции, при игнорировании другого, локализованного в поясничной области. Подобное дублирование центров, столь расточительное для природы, дополненное участием в процессе обоих отделов вегетативной нервной системы, отражает максимум защищенности эрекционного рефлекса — за исключением тотальных травматических или облитерирующих воздействий. И в случае дисфункций на фоне дорсопатий подтверждена роль той же триады из гуморальных, астенических и обратимых сосудистых механизмов, доминирующей над собственно неврологическим дефектом [4].

Что касается профилактики, неблагоприятное снижение половой активности у относительно молодых мужчин определило целесообразность использования мягких превентивных мер, к которым в 2000-х годах относили прием гомео- и фитопрепаратов. Соответственно, в этот период при ведомственном контрольном центре функционировала комиссия по препаратам природного происхождения и гомеопатическим лекарственным средствам. С целью уточнения их результативности нами была запланирована экспериментальная работа. В ходе ее выполнения животные основной группы, в отличие от сравниваемой, ежедневно в течение двух недель получали растворенный в воде гомеопатический препарат психотропной направленности. Исходно и по завершении этого срока оценивали поведение крыс в тесте «открытое поле», а затем последовательно подвергали острому стрессу и декапитации, соотнося в финальной стадии массу надпочечников и тимуса с контрольными величинами. Отмеченные при этом сдвиги поведенческих реакций и морфологических характеристик достоверно подтверждали умеренное стресс-лимитирующее влияние препарата [3].

К сожалению, применительно к наблюдаемым мужчинам специфическая результативность гомеопатических средств была сопоставима с эффектом плацебо, сопровождаясь при этом незначительным андрогенным влиянием. Учитывая это, мы дополнили медикаментозное воздействие физическим, в частности, динамической электростимуляцией. Выбор последней определялся данными о ее стресс-лимитирующем эффекте, проявляющемся в снижении содержания кортикостероидов и предупреждении гипергликемии у животных с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом [14]. Предложенный комплекс действительно обеспечивал рост эффективности, однако достоверно уступал в этом отношении другому методу — уже упомянутой спектральной фототерапии. В ответ на ее применение подавляющее большинство мужчин отметило улучшение сексуальных функций, подтвержденное позитивными гормональными, психическими и сосудистыми сдвигами [5]. Кроме того, метод был результативен и при уже сформированных половых расстройствах у мужчин с дорсопатиями [4].

В целом, что касается внедрения в практику, проведенные исследования нашли отражение в публикациях, включая многочисленные монографии, пособия и патенты на изобретение, материалах общероссийских и региональных конференций, курируемых нами, а также в научно-практическом журнале профильной ассоциации «Рефлексотерапия и комплементарная медицина». ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Агасаров Л. Г. Руководство по рефлексотерапии: учебное пособие. М., 2001. 304 с.
[Agasarov L. G. Guide to reflexology: a textbook. M., 2001. 304 p.]
2. Агасаров Л. Г. Фармакопунктура. М., 2002. 192 с.
[Agasarov L. G. Pharmacopuncture. M., 2002. 192 p.]
3. Агасаров Л. Г., Столяренко Н. А., Петров А. В. Использование препарата «Нирвана — ЭДАС» в лечебной практике // Опыт и проблемы развития традиционных методов лечения в России. 2003; (3): 155-156.
[Agasarov L. G., Stolyarenko N. A., Petrov A. V. Use of the drug «Nirvana — EDAS» in curative practice // Experience and problems of development of traditional methods of treatment in Russia. T. 3. 2003. P. 155-156.]
4. Агасаров Л. Г., Разумов А. Н. Традиционная медицина в восстановлении сексуального здоровья мужчин. М., 2006. 197 с.
[Agasarov L. G., Razumov A. N. Traditional medicine in the restoration of sexual health of men. M., 2006. 197 p.]
5. Агасаров Л. Г., Гурицкий Р. А. Мужское сексуальное здоровье и способы его восстановления. М., 2011. 62 с.
[Agasarov L. G., Gurskoy R. A. Men's sexual health and ways of its recovery. M., 2011. 62 p.]
6. Агасаров Л. Г., Рукин Е. М. Спектральная фототерапия в восстановлении половой деятельности мужчин / Инновационные технологии в диагностике и лечении внутренних болезней. Новосибирск, 2012. С. 94-96.
[Agasarov L. G., Rukin E. M. Spectral phototherapy in the restoration of sexual activity of men / Innovative technologies in the diagnosis and treatment of internal diseases. Novosibirsk, 2012. P. 94-96.]
7. Агасаров Л. Г., Герасименко М. Ю., Кончугова Т. В. Фармакопунктура при распространенных патологических состояниях. Клинические рекомендации. М., 2017. 38 с.
[Agasarov L. G., Gerasimenko M. Yu., Konchugova T. V. Pharmacopuncture in common pathological conditions. Clinical guidelines. M., 2017. 38 p.]
8. Агасаров Л. Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с.
[Agasarov L. G. Reflexotherapy in common diseases of the nervous system. M., 2017. 240 p.]
9. Агасаров Л. Г., Василенко А. М., Радзиевский С. А. Организационные и научные аспекты рефлексотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2018; 4: 51-56.
[Agasarov L. G., Vasilenko A. M., Radzievskiy S. A. Organizational and scientific aspects of reflexotherapy // Vestnik novye medicynkhn tehnologii. 2018, № 4. P. 51-56.]
10. Агасаров Л. Г. Локальная инъекционная терапия при мышечно-суставном болевом синдроме. Новосибирск, 2020. 48 с.
[Agasarov L. G. Local injection therapy for muscular-articular pain syndrome. Novosibirsk, 2020. 48 p.]
11. Бокова И. А., Агасаров Л. Г. Типология и коррекция постстрессовых расстройств различного генеза // Вестник новых медицинских технологий (электрон. издание). 2020; 1: 6.
[Bokova I. A., Agasarov L. G. Typology and correction of post-stress disorders of various genesis // Bulletin of new medical technologies (electron. Edition). 2020, № 1, 6 p.]
12. Бокова И. А., Агасаров Л. Г. Инновационный комплекс коррекции постстрессовых нарушений // Лечащий Врач. 2021; 5: 14-16.
[Bokova I. A., Agasarov L. G. Innovative complex of correction of post-stress disorders // Attending physician. 2021, № 5. P. 14-16.]
13. Василенко А. М., Осипова Н. Н., Шаткина Г. В. Лекции по рефлексотерапии. М., 2002. 361 с.
[Vasilenko A. M., Osipova N. N., Shatkina G. V. Lectures on reflexology. M., 2002. 361 p.]
14. Егоркина С. Б., Султанов И. Р., Нафталиев П. И. и др. Результаты проведения динамической электростимуляции в условиях экспериментального аллоксан-индуцированного сахарного диабета и хронического иммобилизационного стресса у крыс / Динамической электростимуляция — современная технология восстановительной медицины. М., 2008. С. 20-23.
[Egorkina S. B., Sultanov I. R., Naftaliev P. I. et al. Results of dynamic electrical stimulation in conditions of experimental alloxan-induced diabetes mellitus and chronic immobilization stress in rats / Dynamic electrical stimulation — modern technology of restorative medicine. M., 2008. P. 20-23.]
15. Макина С. К., Агасаров Л. Г., Готовский М. Ю. Структурно-модифицирующее влияние комплекса частотно-волновой терапии и фармакопунктуры при дорсопатиях // Традиционная медицина. 2012; 4: 4-7.
[Makina S. K., Agasarov L. G., Gotovsky M. Y. Structural-modifying influence of the complex of frequency-wave therapy and pharmacopuncture in dorsopathy // Traditional medicine. 2012, № 4. P. 4-7.]
16. Агасаров Л. Г., Васильченко Г. С., Карпов А. С. и др. Методические рекомендации по клиническим испытаниям новых лекарственных средств, применяемых в мужской сексологии и сексопатологии // Ведомости НЦ экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. 2002; 2: 18-23.
[Agasarov L. G., Vasilchenko G. S., Karpov A. S. et al. Guidelines for clinical trials of new drugs used in male sexology and sexopathology // Vedomosti NC expertise control of medicines. 2002, № 2. P. 18-23.]
17. Радзиевский С. А., Агасаров Л. Г., Бобровицкий И. П. и др. Адаптивные механизмы кардио- и сосудодилататорного действия рефлексотерапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013; 1: 55-59.
[Radzievskiy S. A., Agasarov L. G., Bobrovitskiy I. P. et al. Adaptive mechanisms of cardio- and vasoprotective effect of reflexotherapy // Voprosy balneologii, physiotherapy i exercise therapy. 2013, № 1. P. 55-59.]
18. Радзиевский С. А., Орехова Э. М., Агасаров Л. Г. и др. Обоснование применения трансаурикулярной и транскраниальной электростимуляции для формирования стресс-протекторного эффекта // Вестник новых медицинских технологий. 2016; 2: 110-113.
[Radzievskiy S. A., Orekhova E. M., Agasarov L. G. et al. Substantiation of the use of transauricular and transcranial electrical stimulation for the formation of a stress-protective effect // Bulletin of New Medical Technologies. 2016, № 2. P. 110-113.]

Сведения об авторе:

Агасаров Лев Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; главный научный сотрудник Федерального государственного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, 32; президент некоммерческого партнерства Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов; 115114, Россия, Москва, ул. Летниковская, 5; lev.agasarov@mail.ru

Information about the author:

L. G. Agasarov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; Chief research scientist at the Federal State Institution National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32 Novy Arbat Str., Moscow, 121099, Russia; President of the non-profit partnership Professional Association of Reflexologists; 5 Letnikovskaya str., Moscow, 115114, Russia; lev.agasarov@mail.ru

Поступила/Received 01.04.2022

Принята в печать/Accepted 26.05.2022

Критерии выбора препарата гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения пациентам разного возраста при остеоартрозе коленного сустава

Д. И. Ответчикова, ORCID: 0000-0001-6939-3664, dash.otvet@yandex.ru

Е. Н. Рябков, ORCID: 0000-0001-5246-9917, doctor.ryabkov@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, Новый Арбат, 32

Резюме. На сегодняшний день поиск оптимальных подходов к консервативному лечению пациентов с остеоартрозом является актуальной проблемой. Это объясняется распространенностью, полиэтиологичностью заболевания, а также увеличением частоты встречаемости остеоартроза среди пациентов молодого возраста. На ранних этапах заболевания и при лечении молодых пациентов врачи склоняются к нехирургическому лечению. При остеоартрозе наиболее уязвимой структурой является суставной хрящ. При дегенеративно-дистрофических заболеваниях он истончается, а синовиальная жидкость при остеоартрозе имеет тенденцию терять свои эластичные свойства. Для снижения нагрузки на суставной хрящ, активации хондроцитов и синовиоцитов часто используют «протезы» синовиальной жидкости — гиалуроновую кислоту. Гиалуроновая кислота является натуральным компонентом синовиальной жидкости, она снижает трение суставных поверхностей и обеспечивает целый ряд защитных и регуляторных эффектов. Вводимая извне гиалуроновая кислота берет на себя нагрузку, компенсируя утраченные свойства собственной синовиальной жидкости сустава. Так, препараты гиалуроновой кислоты способны быстро купировать боль и вернуть активность пациенту. При лечении выбор препарата гиалуроновой кислоты должен зависеть от фенотипа, возраста, стадии заболевания, сопутствующей соматической патологии, ежедневной физической активности и индивидуальных потребностей пациента. Врач подбирает препарат гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы, структуры и концентрации. Как следствие, количество инъекций на курс лечения также может меняться. Необходимо более подробно оценивать критерии подбора препарата гиалуроновой кислоты для улучшения качества лечения и результатов в отдаленном периоде. Проведен анализ литературных данных, посвященных подбору представленных на отечественном рынке препаратов гиалуроновой кислоты в зависимости от стадии заболевания и возраста пациента.

Ключевые слова: остеоартроз, коленный сустав, гиалиновый хрящ, гиалуроновая кислота, внутрисуставные инъекции.

Для цитирования: Ответчикова Д. И., Рябков Е. Н. Критерии выбора препарата гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения пациентам разного возраста при остеоартрозе коленного сустава // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 47-51. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.007

Criteria for choosing a hyaluronic acid preparation for intra-articular administration in patients of different ages with osteoarthritis of the knee joint

Darya. I. Otvetchikova, ORCID: 0000-0001-6939-3664, dash.otvet@yandex.ru

Evgenii N. Ryabkov, ORCID: 0000-0001-5246-9917, doctor.ryabkov@mail.ru

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32 Novy Arbat, Moscow, 121099, Russia

Abstract. To date, the search for optimal approaches to the conservative treatment of patients with osteoarthritis (OA) is an urgent problem. This is due to the prevalence, multifactorial of the disease, as well as an increase in the incidence of OA among young patients. In the early stages of the disease, as well as in the treatment of young patients, doctors prefer to choose the non-surgical treatment. In OA, the most vulnerable structure of the joint is hyaline cartilage. In degenerative-dystrophic diseases, it becomes thinner, and the synovial fluid in OA tends to lose its elastic properties. To reduce the load on the articular cartilage, «prostheses» of synovial fluid – hyaluronic acid (HA) are actively used. HA is a natural component of synovial fluid, it serves as a lubricant for articular surfaces and provides a number of protective and regulatory effects. The HA injected from the outside takes on the load, compensating for the lost properties of the joint's own synovial fluid. So GC drugs are able to quickly relieve pain and return activity to the patient. During treatment, the choice of the HA drug should depend on the phenotype, age, stage of the disease, concomitant somatic pathology, daily physical activity and individual needs of the patient. The doctor selects a HA drug of different molecular weight, structure and concentration. As a consequence, the number of injections per course of treatment may also vary. It is necessary to evaluate in more detail the criteria for selecting the GC drug to improve the quality of treatment and results in the long term. The analysis of the literature data devoted to the selection of GC drugs presented on the domestic market, depending on the stage of the disease and the age of the patient.

Keywords: osteoarthritis, knee joint, hyaline cartilage, hyaluronic acid, intra-articular injections.

For citation: Otvetchikova D. I., Ryabkov E. V. Criteria for choosing a hyaluronic acid preparation for intra-articular administration in patients of different ages with osteoarthritis of the knee joint // *Lechaschi Vrach. 2022; 7-8 (25): 47-51. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.007*

Артроз — деструктивно-дистрофическое заболевание, поражающее любой сустав человека, характеризуется длительным течением с тенденцией к обострению и прогрессированию. Патологический процесс при остеоартрозе (ОА) задействует весь сустав: суставной хрящ, субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную оболочку и периартикулярные ткани [1]. Все же основной суставной структурой, которая повреждается при данном заболевании, является гиалиновый хрящ. Согласно литературным данным, частота заболеваемости прогрессивно увеличивается в зависимости от возраста пациента: у лиц старше 50 лет процент его распространения составляет 27%, у людей старше 60 лет — 97%, а после 75 лет ОА диагностируется практически у всего населения [2]. Возникающие при ОА структурные изменения суставного хряща, костной ткани и синовиальной оболочки во многом обусловлены несбалансированной нагрузкой, которая может быть связана с избыточной массой тела, нестабильностью сустава при движении, плохой координацией деятельности соответствующих мышц. Согласно данным литературы, чаще всего страдают тазобедренные (42,7%) и коленные (34,3%) суставы [3]. Немаловажным фактором риска в этиологии развития ОА является наличие травмы сустава в анамнезе. Данные опубликованных в иностранной литературе исследований свидетельствуют о том, что рост популярности активного отдыха, развитие игровых и экстремальных видов спорта приводят к росту травматизации коленных суставов, связочного аппарата и других внутрисуставных структур. С этим и связывают увеличение частоты встречаемости ОА у пациентов молодого возраста. Изменение среднего возраста пациентов, подверженных данной патологии, заставляет ученых рассматривать новые варианты лечения ОА.

ОА коленного сустава (КС) — хроническое заболевание, приводящее к нарушению функции сустава у пациентов, значительному ухудшению качества жизни и высокому риску инвалидизации [3, 4].

По данным иностранной литературы медицинские расходы на лечение ОА в различных странах с высоким уровнем дохода оцениваются от 1% до 2,5% валового внутреннего продукта этих стран [5], при этом затраты на эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов составляют основную долю этих трат в системе здравоохранения [6]. Так, по данным некоторых авторов, расходы на эндопротезирование коленного сустава превышают сумму более 460 миллиардов долларов в год. Поскольку ОА КС является прогрессирующим и сложным заболеванием, включающим метаболические, генетические и биомеханические факторы, в настоящее время не существует универсальных методов лечения. В то время как эндопротезирование КС предлагает эффективное решение для выраженного ОА у пожилых людей, опасения по поводу долговечности имплантата и ревизионной операции у пациентов молодого и среднего возраста с менее тяжелым ОА склоняют специалистов к выбору консервативного метода лечения для облегчения симптомов и поддержания функции сустава.

Клиническая картина ОА КС характеризуется жалобами на боль в пораженном суставе, «хруст», ограничение объема движений, локальное повышение температуры кожных покровов, иногда — увеличение сустава в объеме. Все это негативно сказывается и на психоэмоциональном состоянии пациента. Задачи перед клиницистами всегда одинаковые: устранение причин, способствующих развитию патологического процесса, купирование воспаления, восстановление утраченных функций.

В настоящее время получили распространение множество нехирургических методов лечения пациентов с артрозом суставов, особенно на ранних стадиях заболевания. В литературе встречаются работы, описывающие долгосрочные клинические исследования, подтверждающие улучшение состояния пациентов с ОА при применении комплексного подхода: медикаментозной терапии, обеспечивающей адекватное обезболивание и купирующее воспалительные явления, индивидуально разработанной программы медицинской реабилитации, включающей физиотерапевтическое лечение и лечебную физкультуру, санаторно-курортное лечение [6, 7].

При ОА наиболее уязвимой структурой сустава является гиалиновый хрящ. При дегенеративно-дистрофических заболеваниях он истончается, а синовиальная жидкость при ОА имеет тенденцию терять свои эластичные свойства. В состав синовиальной жидкости входят молекулы гликозаминогликана, который обеспечивает ее вязкоупругие свойства. При ОА синовиальная жидкость подвергается дегенеративным изменениям, аналогично другим тканям сустава, — уменьшается ее количество и средняя молекулярная масса, что коррелирует с болью и функциональными нарушениями биомеханики [8].

На сегодняшний день приоритетным методом лечения воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов считается использование «заместительных» внутрисуставных инъекций — введение аналога («протеза») суставной жидкости. Самым широко применяемым компонентом таких препаратов является гиалуроновая кислота (ГК), входящая в состав многочисленных средств, представленных на отечественном и зарубежном рынках [9].

Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) опубликовало рекомендации и алгоритм лечения ОА КС с помощью внутрисуставного введения ГК в качестве второй линии для пациентов, у которых сохраняется симптоматика, несмотря на использование нестероидных противовоспалительных препаратов [10]. У пациентов с неудовлетворительным ответом или у тех, кто не может переносить немедикаментозную терапию, внутрисуставные инъекции представляют собой жизнеспособный вариант симптоматического лечения [8].

Препараты ГК — это, по сути, хондропротекторы, которые снижают износ суставной поверхности и препятствуют повреждению хрящевого матрикса. ГК имеет свойство к биодеградации [11].

Пациенту требуется повторное введение «протезов» синовиальной жидкости с определенной периодичностью, поэтому особое внимание врачи уделяют препаратам пролонгированного действия. Основной целью в лечении ОА является повышение качества жизни пациентов. Поэтому важно подобрать лучший препарат ГК в каждом клиническом случае в зависимости от возраста, активности и степени выраженности патологии

у пациента. Очевидно, что особую важность при использовании стоит уделить индивидуальным характеристикам выбранного препарата ГК.

Существует множество опубликованных про- и ретроспективных исследований, доказывающих клиническую эффективность применения препаратов ГК у лиц с различными степенями ОА [12]. В том числе сравнение препаратов ГК с различными физико-химическими свойствами и молекулярной массой [13].

Доказанным эффектом при применении ГК является улучшение скольжения суставных поверхностей относительно друг друга, уменьшение или купирование боли при осевой нагрузке, защита хряща при ударной нагрузке во время интенсивных физических тренировок. Все это улучшает функцию пораженного сустава, и ежедневная активность пациента возрастает [14].

Также известно, что на клеточном уровне ГК обладает антипатогенным, анаболическим, противовоспалительным и антиноцицептивным действием. Действие гиалуронатов не может объясняться исключительно механическими причинами, поскольку процесс деградации препарата в суставе исчисляется днями, а эффект от внутрисуставной инъекции сохраняется несколько месяцев. Это говорит о патогенетическом действии ГК на клеточном и тканевом уровне [15, 16].

Опубликованы работы, клинически подтверждающие противовоспалительное действие ГК на биохимическом уровне: блокирование провоспалительных цитокинов, снижение продукции простагландина E2 и брадикинина, ингибирование матриксных металлопротеиназ и агреканиз. Так, фрагменты ГК, связываясь в месте повреждения с рецепторами CD44, RHAMM, LYVE-1, TLR2 и TLR4 иммунокомпетентных клеток (моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и др.), приводят к торможению синтеза провоспалительных цитокинов (макрофагальных воспалительных белков: МВБ-1a и МВБ-1b; интерлейкинов ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-17 и фактора некроза опухолей ФНО-α) [9, 17]. Структурно-модифицирующее действие ГК на соединительную ткань сустава обусловлено активированием факторов роста: трансформирующего (TGF-β) и фибробластного (FGF) [18, 19].

Доказано, что ГК снижает локальное воспаление, уменьшает активность матриксных протеиназ, участвующих в дегенерации хряща и субхондральной кости [17]. Кроме этого, экзогенная ГК стимулирует рецепторы хондроцитов (CD44 и RHAMM), а также toll-подобные рецепторы макрофагов и дендритных клеток, что усиливает выработку факторов роста, пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, продукцию протеогликанов. Это комплексное действие обогащает эндогенную суставную жидкость и способствует ее синтезированию.

Следовательно, насыщение экзогенной ГК синовиальной жидкости позволяет не только снизить интенсивность боли и уменьшить тугоподвижность сустава,

но и воздействовать непосредственно на патогенез заболевания, подавляя воспаление, замедляя деструкцию хряща, улучшая трофику ткани.

Новый препарат Флексотрон Плюс, представленный на отечественном рынке, относится к группе протезов синовиальной жидкости с концентрацией гиалуроната натрия 2%. Продукт изготовлен из японской субстанции SHISEIDO, что является редкой особенностью представленных на российском рынке препаратов ГК. Его молекулярный вес достигает 2-2,5 мДа. Форма выпуска — шприц 3 мл, а значит, за одну инъекцию пациент получает большее количество действующего вещества (60 мг вместо 30 мг), чем у ранее изученного препарата Ферматрон Плюс, обладающего схожими биологическими свойствами. Доказано, что для эффективного лечения пациентам необходимо получить дозу препарата, эквивалентную 20-30 мг гиалуроната натрия, частотой 1 раз в неделю, курсом 3-5 инъекций. То есть минимальная терапевтическая концентрация действующего вещества кратна 80 мг [20]. Флексотрон Плюс позволяет достичь этой концентрации за меньший по длительности курс лечения (пациенту требуется всего 2 внутрисуставные инъекции).

То есть для достижения оптимального терапевтического эффекта у пациентов разных возрастных групп потребуются меньшая кратность введения, что уменьшит количество визитов к врачу. Препарат оптимален для снижения нагрузки на травмированный сустав, улучшает свойства собственной синовиальной жидкости и рекомендован в том числе к применению у пациентов раннего послеоперационного периода.

Выводы

Таким образом, результаты анализа литературных данных демонстрируют высокий уровень эффективности и безопасности внутрисуставного введения протезов синовиальной жидкости с разной концентрацией ГК. Эти препараты обладают оптимальным набором характеристик и позволяют достичь максимального терапевтического эффекта в лечении ОА КС, позволяют отсрочить или вовсе избежать эндопротезирования КС. Необходимо отметить, что для достижения лучших результатов лечения препарат должен подбираться специалистом строго индивидуально, а количество представленных на рынке Российской Федерации препаратов позволяет это сделать.

Выбор препарата будет зависеть от степени ОА, клинической картины и прогнозов заболевания у конкретного пациента, возраста, активности и других фенотипических особенностей. Для пациентов старшей возрастной группы, ведущих малоподвижный образ жизни, основной целью являются отсутствие боли при передвижении на небольшие дистанции и улучшение самообслуживания в быту, им больше подойдут препараты с низкой и средней концентрацией ГК. А 3-5-крат-

ное введение пролонгирует терапевтический эффект, увеличит выработку эндогенной ГК, будет способствовать эффективному и продолжительному купированию болевого синдрома. Для пациентов молодого возраста, испытывающих потребность в интенсивной физической нагрузке, а также на начальных стадиях ОА предпочтительнее применять протезы синовиальной жидкости с высокой концентрацией ГК, что приведет к уменьшению кратности внутрисуставных инъекций.

Также важно учитывать кратность введения того или иного медицинского изделия. Динамическое наблюдение за пациентами с ОА КС, получавшими инъекции ГК, сможет определить долгосрочный эффект от лечения, установить четкую взаимосвязь подбора препарата ГК с учетом индивидуальных особенностей и потребностей каждого пациента, а также оптимизировать подход к лечению ОА КС. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573-588.
[Rheumatology: national guidelines / Pod red. Ye. L. Nasonova, V. A. Nasonovoy. M.: GEOTAR-Media, 2008. P. 573-588.]
2. Katz, Jeffrey N., Kaetlyn R. Arant, and Richard F. Loeser. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis // JAMA. 202; 325 (6): 568-578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
3. Мартусевич Н. А. Остеоартроз. Вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения: Методические рекомендации. Мн. БГМУ, 2003. 28 с.
[Martusevich N. A. Osteoarthritis. Issues of epidemiology, etiopathogenesis, clinic, diagnosis and treatment: Guidelines. Mn. BGMU, 2003. P. 28.]
4. Huskisson E. C. Nimesulide, a balanced drug for the treatment of osteoarthritis // Clin Exp Rheumatol. 2001; 19 (1 Suppl 22): S21-25. PMID: 11296545.
5. Hunter D., Schofield D., Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis // Nat Rev Rheumatol. 2014; 10: 437-441. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.44>.
6. Hunter D. J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis // Lancet. 2019; 393 (10182): 1745-1759. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9. PMID: 31034380.
7. Hussain S., Neilly D., Baliga S., Patil S., Meek R. Knee osteoarthritis: a review of management options // Scottish Medical Journal. 2016; 61 (1): 7-16. DOI: 10.1177/0036933015619588.
8. Fakhari A., Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment // Acta Biomater. 2013; 9 (7): 7081-7092. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.03.005. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23507088; PMCID: PMC3669638.

9. Шамуилова М. М., Седякина Ю. В., Кнорринг Г. Ю. Современные подходы к лечению патологии суставов: роль гиалуроновой кислоты // Лечащий Врач. 2021; 11 (24): 67-72. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.011.
[Shamuiлова M. M., Sedyakina Yu. V., Knorring G. Yu. Modern approaches to the treatment of joint pathology: the role of hyaluronic acid // The Lechaschi Vrach Journal 2021; 11 (24): 67-72. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.011.]
10. Maheu E., Rannou F., Reginster J. Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // Semin Arthritis Rheum. 2016; 45 (4 Suppl): S28-33. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26806183.
11. Guo Y., Yang P., Liu L. Origin and Efficacy of Hyaluronan Injections in Knee Osteoarthritis: Randomized, Double-Blind Trial // Med Sci Monit. 2018; 24: 4728-4737. DOI: 10.12659/MSM.908797. PMID: 29983409; PMCID: PMC6069440.
12. Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г. Эффективность внутрисуставных инъекций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленных и тазобедренных суставов // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 39-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.008.
[Alekseyeva L. I., Kashevarova N. G. Efficiency of intra-articular injections of high molecular weight hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee and hip joints // The Lechaschi Vrach Journal. 2021; 7 (24): 39-44. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.008.]
13. Беляева Е. А., Фатенко А. С., Авдеева О. С., Беляева С. В. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава // Современная ревматология. 2021; 15 (6): 48-54. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-48-54>.
[Belyayeva Ye. A., Fatenko A. S., Avdeyeva O. S., Belyayeva S. V. Comparative efficacy of intra-articular administration of hyaluronic acid preparations with different physicochemical properties in osteoarthritis of the knee joint // Sovremennaya revmatologiya. 2021; 15 (6): 48-54. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-48-54>.]
14. Загородний Н. В., Призов А. П., Каменчук Я. А., Ильина Е. А. Реологические и вязкоупругие свойства препаратов гиалуроновой кислоты // Opinion Leader. 2021; 2 (43): 28-35.
[Zagorodniy N. V., Prizov A. P., Kamenchuk Ya. A., Il'ina Ye. A. Rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid preparations // Opinion Leader. 2021; 2 (43): 28-35.]
15. Стребкова Е. А., Алексеева Л. И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом // Современная ревматология. 2019; 13 (2): 96-104.
[Strebkova Ye. A., Alekseyeva L. I. Efficiency of intra-articular therapy with hyaluronic acid preparations in patients with osteoarthritis // Sovremennaya revmatologiya. 2019; 13 (2): 96-104.]
16. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // Cochrane Database Syst Rev. 2006; 2.
17. Bollyky P. L., Falk B. A., Wu R. P. et al. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells // J Leukoc Biol. 2009; 86: 567-572.
18. Goueffic Y., Guilluy C., Guerin P. et al. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM mediated PI3K-dependent Rac activation // Cardiovasc Res. 2006; 72: 339-348.
19. Bansal J., Kedige S. D., Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration // Indian J. Dent. Res. 2010; 4 (21): 575-578.
20. Бельенький А. Г., Денисов Л. Н., Панасюк Е. Ю., Иониченок Н. Г., Шмидт Е. И., Лиля А. М., Архангельская Г. С., Иванова О. Н., Злобина Т. И., Плассина Н. В. Горячев Д. В. Лечение ревматических заболеваний. Препарат гиалуроновой кислоты «Остенил®» для лечения гонартроза. Результаты многоцентрового рандомизированного, маскированного годичного исследования // Научно-практическая ревматология. 2005; 6: 49.
[Belen'kiy A. G., Denisov L. N., Panasyuk Ye. Yu., Ionichenok N. G., Shmidt Ye. I., Lila A. M., Arkhangel'skaya G. S., Ivanova O. N., Zlobina T. I., Plaksina N. V. Goryachev D. V. Treatment of rheumatic diseases. Hyaluronic acid preparation «Ostenil®» for the treatment of gonarthrosis. Results of a multicenter, randomized, masked one-year study // Nauchno-prakticheskaya 2005; 6: 49.]

Сведения об авторах:

Отвечикова Дарья Игоревна, травматолог-ортопед Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, Новый Арбат, 32; dash.otvet@yandex.ru

Рябков Евгений Николаевич, травматолог-ортопед Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, Новый Арбат, 32; doctor.ryabkov@mail.ru

Information about the authors:

Darya. I. Otvetchikova, orthopedic traumatologist, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32 Novy Arbat, Moscow, 121099, Russia; dash.otvet@yandex.ru

Evgenii N. Ryabkov, orthopedic traumatologist, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32 Novy Arbat, Moscow, 121099, Russia; doctor.ryabkov@mail.ru

Поступила/Received 19.08.2022

Принята в печать/Accepted 19.08.2022

Боль в спине в терапевтической практике

Н. А. Варавин¹, nikvaravin91@mail.ru

А. Л. Вёрткин², elibrary.ru SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, kafedrakf@mail.ru

¹ Медицинский центр неотложных и преморбидных состояний Федерального казенного учреждения Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, Серебряный пер., 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1

Резюме. Боль в спине является междисциплинарной медицинской проблемой, но, тем не менее, первичное обращение этих пациентов осуществляется к терапевтам и врачам общей практики, на которых лежит ответственность за своевременную дифференциальную диагностику и назначение полного комплекса терапии в тех случаях, когда боль в спине не оказывается признаком серьезного или угрожающего жизни заболевания. В подавляющем большинстве случаев боль в спине носит неспецифический характер, т. е. ее развитие не связано с угрожающим жизни системным заболеванием или травмой. Термин «неспецифическая боль в спине» означает, что не удалось выявить серьезную патологию (заболевание), явившуюся причиной боли. Помимо этого должны отсутствовать специфические признаки вовлечения в процесс корешков спинномозговых нервов и стеноза спинномозгового канала. Наиболее актуальными задачами в работе терапевта или врача общей практики являются правильное дифференцирование причин боли в спине, выявление «красных флажков» и направление больного на лечение к специалисту в случае установления специфических причин боли. Статья рассматривает стандарт обследования с участием терапевтов и врачей общей практики, предлагает специально разработанный алгоритм ведения пациентов с болью в спине. Формирование навыков курации пациентов с болью в спине врачами первичного амбулаторного звена необходимо для назначения полноценного комплекса терапии при ее неспецифическом характере и своевременного направления к специалисту в случае выявления ее специфических причин. К общим принципам лечения боли в спине относится информирование пациента об основных ее причинах, о роли активного образа жизни и дозированной физической нагрузки, избегании длительного постельного режима. Общая терапия болевого синдрома в спине предусматривает применение средств, влияющих на патогенетические основные механизмы: воспаление, болезненный мышечный гипертонус, нарушение трофики нервной ткани и др. Неэффективность немедикаментозной терапии является показанием к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов, прежде всего для наружного применения в виде мазей, крема или геля и/или системного их использования, а также структурно-модифицирующих препаратов замедленного действия (SYSADOA). **Ключевые слова:** боль в спине, боль в нижней части спины, «красные флажки», дорсопатия, радикулопатия, терапевт, врач общей практики, амбулаторно-поликлиническое звено, SYSADOA.

Для цитирования: Варавин Н. А., Вёрткин А. Л. Боль в спине в терапевтической практике // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 52-56. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.008

Back pain in therapeutic practice

Nikita A. Varavin¹, nikvaravin91@mail.ru

Arkady L. Vertkin², elibrary.ru SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, kafedrakf@mail.ru

¹ Medical Center for Emergency and Premorbid Conditions of the Federal State Institution Central Military Clinical Hospital named after P. V. Mandryk of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 4 Serebryany Lane, Moscow, 119002, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Abstract. Back pain is an interdisciplinary medical problem, but, nevertheless, the primary appeal of these patients is to therapists and general practitioners, who are responsible for timely differential diagnosis and prescribing a full range of therapy in cases where back pain is not a manifestation of serious or life-threatening illness. In the vast majority of cases, back pain is non-specific, i.e., its development is not associated with a life-threatening systemic disease or injury. The term «non-specific back pain» means that it was not possible to identify a serious pathology (disease) that caused the pain. In addition, there should be no specific signs of involvement in the process of the roots of the spinal nerves and stenosis of the spinal canal. The most urgent tasks in the work of a therapist or general practitioner are the correct differentiation of the causes of back pain, the identification of «red flags» and the referral of the patient for treatment to a specialist in case of establishing specific causes of pain. The article considers the standard of examination with the participation of therapists, general practitioners, offers a specially developed algorithm for managing patients with back pain. The formation of the skills of curation of patients with back pain by primary outpatient physicians is necessary for the appointment of a full-fledged complex of therapy in case of

its non-specific nature and timely referral to a specialist in case of specific reasons for its detection. The general principles of the treatment of back pain include informing the patient about the main causes of back pain, the role of an active lifestyle and dosed physical activity, avoiding prolonged bed rest. The general therapy of back pain syndrome involves the use of agents that affect the pathogenetic underlying mechanisms: inflammation, painful muscle hypertonicity, impaired trophism of the nervous tissue, etc. The ineffectiveness of non-drug therapy is an indication for the appointment of non-steroidal anti-inflammatory drugs, primarily for external use in the form of ointments, creams or gel and / or their systemic use, as well as symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA).

Keywords: back pain, low back pain, red flags, dorsopathy, radiculopathy, therapist, general practitioner, outpatient clinic, SYSADOA.

For citation: Varavin N. A., Vertkin A. L. Back pain in therapeutic practice// Lechaschi Vrach. 2022; 7-8 (25): 52-56. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.008

Крупномасштабное транснациональное исследование бремени заболеваний (Global Burden of Disease Study) обозначило боль в спине как главную медицинскую причину снижения качества жизни во всех странах мира, включая Россию. Показано, что почти треть населения планеты (28,4%) в возрасте 20–69 лет отмечает эпизоды боли в спине, а более 84% респондентов перенесли относительно длительный эпизод такой боли не менее одного раза в течение жизни [1].

Как правило, первичное обращение пациентов с болью в спине осуществляется к терапевтам и врачам общей практики (ВОП), на которых лежит ответственность за своевременную дифференциальную диагностику и определение дальнейшей тактики лечения. В подавляющем большинстве случаев боль в спине носит неспецифический характер, то есть ее развитие не связано с угрожающим жизни системным заболеванием или травмой [2].

Именно акцент на решающей роли терапевта/ВОП в ведении таких пациентов послужил основанием при разработке междисциплинарных документов, а именно Консенсуса по ведению больных с болью в нижней части спины, утвержденного Советом экспертов в сентябре 2017 г. и Конгрессом терапевтов в ноябре 2017 г., и Консенсуса «Профилактика и лечение боли в спине в различных профессиональных группах», утвержденного Советом экспертов в октябре 2019 г. и Конгрессом терапевтов в ноябре 2019 г.

Тексты Консенсусов размещены на сайтах Российского научного медицинского общества терапевтов (<http://www.rnmot.ru>) и общества «Амбулаторный врач» (<https://ambulatory-doctor.ru>).

В данных документах подчеркивается, что лечение неспецифической боли в спине (НБС) должно носить комплексный характер с обязательным использованием немедикаментозных способов терапии и реабилитационных мероприятий. Консенсусы специалистов предлагают краткие алгоритмы диагностики и лечения НБС, показания для привлечения смежных специалистов, подходы к профилактике хронизации НБС путем коррекции образа жизни и питания, применения физических упражнений, физиотерапевтического лечения, а также рационального использования лекарственных средств [3].

МКБ-10 определяет боль в спине (M54 Дорсалгия) как симптом, а не как нозологическую единицу, проводя разделение в зависимости от локализации. С практической точки зрения удобно выделять три основные причины боли в спине:

1. Неспецифическая причина (частота встречаемости 85–90%).

Диагноз «неспецифическая боль в спине» означает, что не удалось выявить серьезную патологию (заболевание), явившуюся причиной боли: инфекцию, травму, воспаление, опухоль, остеопороз, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит, заболевание соединительной ткани и др.

Кроме того, должны отсутствовать специфические признаки вовлечения в процесс корешков спинномозговых нервов (радикулопатия и синдром «конского хвоста») и стеноза спинномозгового канала.

2. Специфическая причина — опухоли, в том числе метастатические, спондилоартрит, воспаление, переломы позвонков и заболевания внутренних органов (частота встречаемости — 4–7%).

3. Боль, вызванная компрессионной радикулопатией, стенозом поясничного канала (частота встречаемости — 7%) [4].

Факторы риска развития неспецифической боли в спине

- Тяжелый физический труд;
- частые сгибания и наклоны туловища;
- подъем тяжестей;
- сидячий образ жизни;
- вибрационные воздействия.

В группе риска находятся те, чей труд связан с неадекватными для позвоночника нагрузками, а также люди, вынужденные длительно находиться в статическом напряжении, длительном сидении в положении: профессиональные водители, офисные работники.

У подавляющего большинства пациентов НБС проходит в течение нескольких дней или недель, однако в 2–10% случаев она принимает хроническое течение.

В зависимости от длительности боли она подразделяется на острую (продолжительностью до 12 недель) и хроническую (более 12 недель).

Учитывая, что чаще всего боль локализуется в нижней части спины (БНЧС), в последующем тексте большее внимание будет уделено боли именно этой локализации. БНЧС — боль, локализуемая между XII парой ребер и ягодичными складками.

При первичном обращении пациента с БНЧС в поликлинику необходимо исключить «красные флажки», а при наличии их провести дополнительные обследования и/или направить больного на консультацию к специалистам. Основные вопросы, которые нужно задавать при опросе и осмотре пациента с болью в спине для исключения угрожающей жизни патологии, требующей дополнительного обследования и консультации узкого специалиста, представлены в табл. 1.

Учитывая, что не в каждом лечебном учреждении принимает ревматолог, терапевту необходимо уметь выявлять воспалительную боль в спине (ВБС), под которой понимается набор клинических признаков, характеризующий особенности боли в области позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС) при спондилоартрите.

В постановке правильного диагноза терапевту поможет знание критериев ВБС:

- обязательное наличие хронической боли в спине > 3 месяцев;

Вопросы, помогающие исключить угрожающую жизни патологию при боли в спине [3] / Questions to help rule out life-threatening pathology in back pain [3]

Вопросы	Возможная патология	Диагностические действия*
Связано ли появление боли в спине с травмой (особенно важно у женщин в менопаузе)?	Перелом позвоночника и/или остеопороз	Рентгенография, консультация травматолога и эндокринолога
Кроме боли в спине, отмечается сильная боль на всем протяжении ноги, ощущение онемения пальцев стопы, слабость в конечности, недержание мочи и кала?	Люмбоишалгия, стеноз позвоночного канала, синдром конского хвоста	Консультация невролога
Имеются ли лихорадка, лимфоаденопатия, лейкоцитоз, повышение СОЭ и С-реактивного белка?	Септический процесс или онкологическое заболевание	Обследование для исключения инфекционного или онкологического заболевания
Были ли хирургические вмешательства, повторные инъекции препаратов (в частности, у лиц с наркотической зависимостью)? Имеются признаки иммунодефицита на фоне инфекционного заболевания (ВИЧ-инфекция или СПИД) или химиотерапии?	Септический процесс (цистит, туберкулез, остеомиелит позвоночника)	Обследование для исключения инфекционного заболевания
Имеются ли онкологические заболевания в анамнезе? Отмечается немотивированное похудание, анемия, лихорадка?	Онкологическое заболевание	Онкопоиск, консультация онколога
Появление болевого синдрома в раннем возрасте (до 25 лет), боль в спине продолжается в течение длительного времени, носит воспалительный характер: усиливается в состоянии покоя и ночью, особенно под утро, не уменьшается после отдыха, но снижается после нагрузки (разминки)?	Спондилит (в частности, анкилозирующий и др.)	Консультация ревматолога, рентгенография позвоночника, КТ, МРТ
Имеются ли признаки висцерального заболевания, которое может проявляться острой болью в спине (панкреатит, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, почечная колика, аневризма аорты, заболевания малого таза и др.)?	Соответствующая висцеральная патология	Диагностика соответствующей висцеральной патологии, консультация узкого специалиста
<i>Примечание. * Стандартное терапевтическое обследование обязательно включает дифференциальную диагностику заболеваний и выявление лихорадки, похудания, изменения формы суставов, цвета кожных покровов, лимфоаденопатии, гепатолиенального синдрома и др.</i>		

- начало боли в возрасте менее 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения в покое;
- ночная боль (с улучшением при пробуждении).

Боль в спине считается воспалительной при наличии как минимум 4 из 5 вышеперечисленных признаков.

Последние исследования, в том числе проведенные в России, показали, что критерии группы Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS) имеют наилучшее соотношение чувствительности и специфичности при определении боли в спине воспалительного характера. Наличие ВБС входит в критерии спондилоартритов.

Диагноз спондилита при псориатическом артрите устанавливается при выявлении двух из четырех признаков:

- 1) наличие ВБС по критериям ASAS (2009) и/или перемежающейся боли в ягодицах;
- 2) ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях;
- 3) признаки двустороннего сакроилеита II стадии или одностороннего III-IV стадии (по Kellgren) на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофиты или паравертебральные оссификаты на рентгенограмме позвоночника в боковой или прямой проекции;
- 4) выявление при магнитно-резонансной томографии (МРТ) активного сакроилеита (остеит/отек костного мозга в области КПС в STIR-режиме или T1 с подавлением жира).

Для постановки диагноза анкилозирующего спондилоартрита (АС) в настоящее время используется российская версия модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев.

Российская версия модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев АС

Клинические признаки:

- воспалительная боль в спине (согласно критериям экспертов ASAS 2009 г.);
- ограничение движений в поясничном отделе позвоночника как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях;
- ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц;
- определяемый методом визуализации признак: сакроилеит по данным МРТ или рентгенографии.

Минимальный лабораторный диагностический набор состоит из анализа крови и мочи, оценки скорости клубочковой фильтрации, концентраций глюкозы и по возможности — высокочувствительного С-реактивного белка. Минимальный инструментальный набор включает измерение артериального давления, ЭКГ, рентгеновское исследование органов грудной клетки и ультразвуковое — органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Инструментальные методы (рентгенография позвоночника, компьютерная и магнитно-резонансная томография, скintiграфия, денситометрия) назначаются терапевтом при наличии «красных флажков».

К общим принципам лечения боли в спине относится информирование пациента об основных ее причинах, о роли активного образа жизни и дозированной физической нагрузки, избегании длительного постельного режима. Общая терапия болевого синдрома в спине предусматривает применение средств, влияющих на основные патогенетические механизмы: воспаление, болезненный мышечный гипертонус, нарушение трофики нервной ткани и др.

Распределение обязанностей терапевта, невролога и ревматолога при диагностике боли в спине представлено в табл. 2, алгоритм ведения пациента — на рис.

Немедикаментозные способы лечения и профилактики при неспецифической боли в спине

Терапевт (ВОП) проводит краткое профилактическое консультирование по снижению массы тела и модификации образа жизни, коррекции факторов риска, при необходимости направляет пациентов на углубленное консультирование (школы здоровья, кабинеты профилактики и т. п.).

1. Проведение образовательных школ для пациентов.
2. Коррекция массы тела — модификация образа жизни и питания.
3. Лечебная физкультура.
4. Физиотерапия.
5. Когнитивно-поведенческая терапия.

Очевидно, что в реальной клинической практике выбор той или иной физиотерапевтической методики при НБС должен осуществляться специалистом с учетом различных факторов, связанных с оснащенностью медицинской организации, наличием коморбидной патологии, а также приверженностью пациента к тому или иному виду лечения [5].

Медикаментозные способы лечения и профилактики при неспецифической боли в спине

Неэффективность немедикаментозной терапии является показанием для назначения лекарственных препаратов из группы НПВП, прежде всего для наружного применения в виде мазей, крема или геля и/или системного их использования, а также структурно-модифицирующих препаратов замедленного действия (SYSADOA): хондроитин сульфата, глюкозамин сульфата и их комбинаций, препаратов для внутримышечного введения [6].

Обсуждение

Одним из наиболее популярных в нашей стране препаратов из группы SYSADOA является Алфлутоп (биоактивный концентрат мелких морских рыб, БКММР). БКММР предназначен для парентерального (внутримышечного, в/м, и внутрисуставного, в/с) введения и представляет собой очищенный, депротеинизированный и делипидизированный биологический препарат — раствор сульфатированных гликозаминогликанов (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматан-

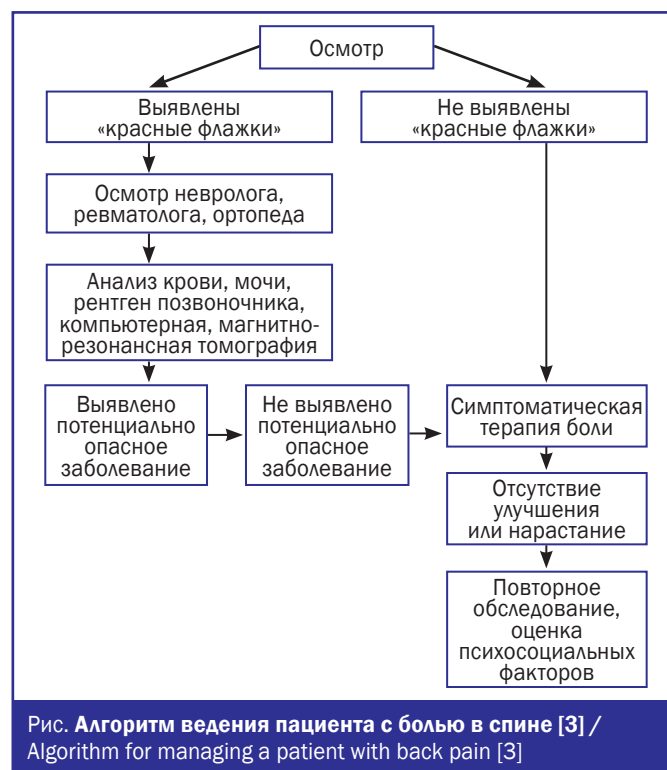


Рис. Алгоритм ведения пациента с болью в спине [3] / Algorithm for managing a patient with back pain [3]

сульфат, кератансульфат), а также пептидов, аминокислот и микроэлементов. Механизм действия БКММР (как и всех SYSADOA, основу которых составляют хондроитин и глюкозамин) продолжает изучаться. В ряде экспериментальных работ показана способность этого препарата подавлять активность агрессивных протеолитических ферментов (гиалуронидаз и металлопротеиназ [ADAMTs]), связывать молекулы адгезии (ICAM), блокировать клеточные рецепторы для провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-6, ИЛ-8), препятствуя активации внутриклеточных сигнальных путей (реализуемых через NF-kB/IKK), что снижает воспалительное повреждение и апоптоз хондроцитов и остеоцитов [7].

В многочисленных клинических исследованиях показаны эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при НБС [8, 9]. По данным масштабного клинического исследования (КИ; n = 600), посвященного сравнению эффективности короткого курса в/м инъекций БКММР (№ 10) и аналогичных курсов других SYSADOA для парентерального применения — глюкозамина сульфата, остеохондрина и хондроитина, установлено, что БКММР значительно превосходит препараты контроля по частоте купирования боли (снижение < 30 мм по визуальной аналоговой шкале [ВАШ]) [10].

Наиболее длительная оценка (в течение 5 лет) результатов повторных курсов в/м и п/в введения БКММР при хронической НБС была проведена Е. Ю. Радоуцкой и соавт. [11]: достигнут успешный контроль боли и снижение частоты ежегодных рецидивов НБС. В другом КИ оценивали эффективность курса в/м инъекций БКММР (1,0 мл). Через 3 месяца после начала терапии было отмечено статистически значимое преимущество БКММР в отношении купирования боли, улучшения функции (индекс Роланда — Морриса), динамики индекса активности боли в поясничном отделе (SBI), наличия признаков невропатической боли (по опроснику DN4) и снижения потребности в приеме НПВП [12].

Терапевт	Невролог	Ревматолог
Оценка клинической картины, стандартное лабораторное и инструментальное обследование	Осмотр	Осмотр
Выявление «красных флажков» и при их наличии — дополнительное инструментальное обследование	Проведение специальных исследований, назначение консультации нейрохирурга и других специалистов	Проведение специальных исследований
Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и витаминных комплексов	Назначение нелекарственной и лекарственной терапии	Назначение нелекарственной и лекарственной терапии

Заключение

Наличие у врача первичного звена четкого стереотипа настроенности в отношении специфических причин боли в спине может способствовать повышению диагностики ревматических заболеваний на более ранней стадии и своевременному назначению специализированного лечения. В такой ситуации основная задача терапевта и врача общей практики состоит в выявлении подозрительной боли в нижней части спины с использованием алгоритмизированного подхода и направлении пациента в специализированное учреждение. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. Вёрткин А. Л., Шамуилова М. М., Кнорринг Г. Ю., Седякина Ю. В., Носова А. В., Алиев З. К. Профилактика и лечение боли в спине: Консенсусы экспертов // *Доктор.Ру*. 2020; 19 (9): 45–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52.
[Vertkin A. L., Shamuilova M. M., Knorring G. Yu., Sedyakina Yu. V., Nosova A. V., Aliev Z. K. Prevention and treatment of back pain: expert consensus // *Doktor.Ru*. 2020; 19 (9): 45–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52.]
3. Верткин А. Л., Каратеев А. Е., Кукушкин М. Л., Парфенов В. А., Яхно Н. Н., Кнорринг Г. Ю., Мартынов А. И. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (Клинические рекомендации) // *Терапия*. 2018; 2 (20): 8–17.
[Vertkin A. L., Karateyev A. Ye., Kukushkin M. L., Parfenov V. A., Yakhno N. N., Knorring G. Yu., Martynov A. I. Management of patients with back pain for therapists and general practitioners (Clinical recommendations) // *Terapiya*. 2018; 2 (20): 8–17.]
4. Боль. Практическое руководство / Под ред. акад. РАН Н. Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 416 с.: ил.
[Pain. Practical Guide / Pod red. akad. RAN N. N. Yakhno. M.: MEDpress-inform, 2022. 416 s.: il.]
5. Парфенов В. А., Яхно Н. Н., Давыдов О. С. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (4): 15–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24.
[Parfenov V. A., Yakhno N. N., Davydov O. S. i dr. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB) // *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2020; 12 (4): 15–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24.]
6. Алексеева Л. И., Бельская Г. Н., Каракулова Ю. В. с соавт. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине // *Manage pain*. 2018; 2: 3–7.
[Aleksееva L. I., Belskaya G. N., Karakulova Yu. V. s soavt. Possibilities of pathogenetic treatment of chronic back pain // *Manage pain*. 2018; 2: 3–7.]
7. Каратеев А. Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований // *Современная ревматология*. 2020; 14 (4): 111–124.
[Karateev A. Ye. Bioactive concentrate of small marine fish: evaluation of the effectiveness and safety of the drug based on the analysis of 37 clinical studies // *Sovremennaya revmatologiya*. 2020; 14 (4): 111–124.]
8. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Лила А. М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасно-

сти препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения // *Современная ревматология*. 2019; 13 (3): 51–59.

[Aleksееva L. I., Taskina Ye. A., Lila A. M. i dr. Multicenter prospective randomized study of the efficacy and safety of Alflutop® in the alternating regimen compared with the standard regimen. Message 1: evaluation of the effectiveness of the drug in various schemes of application // *Sovremennaya revmatologiya*. 2019; 13 (3): 51–59.]

9. Левин О. С., Олюнин Д. Ю., Голубева Л. В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // *Научно-практическая ревматология*. 2004; (4): 80–83.

[Levin O. S., Olyunin D. Yu., Golubeva L. V. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumboischialgia according to a double-blind placebo-controlled study // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004; (4): 80–83.]

10. Ковальчук В. В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине // *Русский медицинский журнал*. 2014; (10): 777–779.
[Kovalchuk V. V. The use of the drug Alflutop as an opportunity to increase the effectiveness of traditional therapy of patients suffering from back pain // *RMJ*. 2014; (10): 777–779.]

11. Радоуцкая Е. Ю., Новикова И. И., Ерофеев Ю. В. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии // *Профилактическая медицина*. 2019; 22(6-1): 112–117.

[Radoutskeya Ye. Yu., Novikova I. I., Yerofeyev Yu. V. Experience of using Alflutop in the treatment of occupational vertebrogenic pathology // *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22(6-1): 112–117.]

12. Живолупов С. А., Данилов А. Б., Баранцевич Е. Р. и др. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины // *Manage Pain*. 2020; (1): 24–31.
[Zhivolupov S. A., Danilov A. B., Barantsevich Ye. R. i dr. Efficacy and safety of Alflutop in the treatment of pain in the lower back // *Manage Pain*. 2020; (1): 24–31.]

Сведения об авторах:

Варавин Никита Алексеевич, старший врач-специалист Медицинского центра неотложных и преемобидных состояний Федерального казенного учреждения Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, Серебряный пер., 4
Вёрткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Information about the authors:

Nikita A. Varavin, Senior Medical Specialist of the Medical Center for Emergency and Premorbid Conditions of the Federal State Institution Central Military Clinical Hospital named after P. V. Mandryk of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 4 Serebryany Lane, Moscow, 119002, Russia
Arkady L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru

Поступила/Received 25.07.2022

Принята в печать/Accepted 28.07.2022

Болезнь Крона с поражением кожи в виде гангренозной пиодермии (клинический случай)

Л. В. Тарасова¹, ORCID: 0000-0003-1496-0689, tlarisagast18@mail.ru

Е. И. Бусалаева^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7313-0365, busa-elena@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, 45

² Государственное автономное учреждение Чувашской Республики дополнительного профессионального образования Институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Чувашской Республики; 428018, Россия, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27

Резюме. Диагностика болезни Крона — сложный, нередко длительный процесс, в основе которого лежит последовательный дифференциально-диагностический поиск. У значительной доли пациентов с болезнью Крона могут развиваться внекишечные проявления. Нередко поражение кожи предшествует манифестации кишечной симптоматики или возникает параллельно с кишечными проявлениями. Спектр их достаточно широк, а механизм возникновения неоднороден. В частности, выделяют аутоиммунные внекишечные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, которые появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и при современном назначении адекватной патогенетической терапии разрешаются параллельно со снижением степени активности кишечного воспаления. Поражения кожи при воспалительных заболеваниях кишечника, по данным различных авторов, встречаются в 6–43% случаев. Изменения кожи при воспалительных заболеваниях кишечника объясняют общими патогенетическими механизмами: гиперпродукцией ИЛ-12 и интерферона гамма, синтезируемых Th1-лимфоцитами, ИЛ-5 и ИЛ-13, продуцируемых Th2-лимфоцитами, ИЛ-17 — Th17-лимфоцитами. Одним из тяжелых кожных поражений при болезни Крона является гангренозная пиодермия, воспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся болезненными язвенными дефектами кожи (язвы полициклических очертаний с приподнятыми краями и покрытые некротическими массами) и часто ассоциирующийся с заболеваниями внутренних органов. В статье приводится описание клинического случая пациента с болезнью Крона и гангренозной пиодермией. Описаны этапы дифференциально-диагностического поиска и лечения. Продemonстрирована высокая эффективность ингибитора интерлейкина-12/23 устекинумаба в достижении клинического, лабораторного и эндоскопического эффекта уже на ранних этапах лечения. При этом параллельно с заживлением слизистой терминального отдела подвздошной кишки редуцировали и кожные проявления. Данный клинический случай также подтверждает важность таких факторов, как тяжесть течения заболевания и наличие внекишечных проявлений, при выборе первого биологического препарата для терапии болезни Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, внекишечные проявления, поражения кожи, гангренозная пиодермия, устекинумаб, клинический случай.

Для цитирования: Тарасова Л. В., Бусалаева Е. И. Болезнь Крона с поражением кожи в виде гангренозной пиодермии (клинический случай) // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 57-61. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.009

Crohn's disease with skin lesions in the form of gangrenous pyoderma (clinical case)

Larisa V. Tarasova¹, ORCID: 0000-0003-1496-0689, tlarisagast18@mail.ru

Elena I. Busalaeva^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7313-0365, busa-elena@yandex.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 45 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428015, Russia

² State Autonomous Institution of the Chuvash Republic of Additional Professional Education Institute of Postgraduate Medical Education of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 27 Mikhail Sespel str., Cheboksary, 428018, Russia

Abstract. Diagnosis of Crohn's disease is a complex, often lengthy process, which is based on a consistent differential diagnostic search. A significant proportion of patients with Crohn's disease may develop extraintestinal manifestations. Often, skin lesions precede the manifestation of intestinal symptoms or occur in parallel with intestinal manifestations. Their spectrum is quite wide, and the mechanism of occurrence is heterogeneous. In particular, autoimmune extraintestinal manifestations associated with the activity of

the inflammatory process are isolated, which appear along with the main intestinal symptoms of exacerbation and, with the modern appointment of adequate pathogenetic therapy, are resolved in parallel with a decrease in the degree of activity of intestinal inflammation. Skin lesions in inflammatory bowel diseases, according to various authors, occur in 6-43% of cases. Skin changes in inflammatory bowel diseases are explained by common pathogenetic mechanisms: hyperproduction of IL-12 and interferon-gamma synthesized by Th1-lymphocytes, IL-5 and IL-13 produced by Th2-lymphocytes, IL-17 by Th17-lymphocytes. One of the severe skin lesions in Crohn's disease is pyoderma gangrenosum, an inflammatory neutrophilic dermatosis characterized by painful ulcerative skin defects (ulcers of polycyclic outlines with raised edges and covered with necrotic masses) and often associated with diseases of the internal organs. The article describes a clinical case of a patient with Crohn's disease and pyoderma gangrenosum. The stages of differential diagnostic search and treatment are described. The interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab has been shown to be highly effective in achieving clinical, laboratory and endoscopic effects already at early stages of treatment. At the same time, in parallel with the healing of the mucosa of the terminal ileum, skin manifestations were also reduced. This clinical case also confirms the importance of such factors as the severity of the course of the disease and the presence of extraintestinal manifestations when choosing the first biological drug for the treatment of Crohn's disease.

Keywords: Crohn's disease, extra-intestinal manifestations, skin lesions, gangrenous pyoderma, ustekinumab, clinical case.

For citation: Tarasova L. V., Busalaeva E. I. Crohn's disease with skin lesions in the form of gangrenous pyoderma (clinical case) // *Lechaschi Vrach.* 2022; 7-8 (25): 57-61. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.009

Блезнь Крона (БК) — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. Диагностика БК — сложный, нередко длительный процесс, в основе которого лежит последовательный дифференциально-диагностический поиск, направленный на исключение заболеваний с эрозивно-язвенными поражениями тонкой и толстой кишки, а также состояний, сходных по течению с БК.

У значительной доли пациентов с БК могут развиваться внекишечные проявления. Спектр их достаточно широк, а механизм возникновения неоднороден. В частности, выделяют аутоиммунные внекишечные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, которые возникают вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. К этой группе относятся и поражения кожи, такие как узловатая эритема и гангренозная пиодермия (ГП) [1-5]. Поражения кожи при воспалительных заболеваниях кишечника, по данным различных авторов, встречаются в 6-43% случаев [4]. Изменения кожи при воспалительных заболеваниях кишечника объясняются общими патогенетическими механизмами: гиперпродукцией интерлейкина-12 (ИЛ) и интерферона гамма, синтезируемых

Th1-лимфоцитами, ИЛ-5 и ИЛ-13, продуцируемых Th2-лимфоцитами, и ИЛ-17 — Th17-лимфоцитами [4, 5]. Нередко поражение кожи предшествует манифестации кишечной симптоматики или возникает параллельно с кишечными проявлениями [1-5]. ГП — воспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся болезненными язвенными дефектами кожи и часто ассоциирующийся с заболеваниями внутренних органов, в том числе и с БК. Для ГП характерны язвы полициклических очертаний с приподнятыми краями, покрытые некротическими массами [5-8]. ГП относят к тяжелым проявлениям воспалительных заболеваний кишечника в целом и БК в частности. Лечение БК с внекишечными проявлениями (ВКП), в том числе с ГП, проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1, 3-5]. В частности, оправдано применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

По данным литературы ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб демонстрирует высокую эффективность в терапии БК с ВКП [9, 10], в том числе дерматологическими. В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании была продемонстрирована высокая частота ответа у пациентов с псориазом — 82,2%. D. Pugliese и соавт. не показали значимых различий частоты достижения ремиссии у пациентов с «диким» и «парадоксальным» псориазом [11]

Профиль эффективности препарата при ГП также представляется привле-

кательным. На фоне терапии устекинумабом описано восемь случаев полной ремиссии и один случай частичного ответа (уменьшение более чем 50% очагов поражения) у 9 пациентов [12-15]

Кроме того, E. Guenova с соавт. выполнили гистологический и иммунофлуоресцентный анализ у пациента с ГП. Авторы показали повышение экспрессии ИЛ-23А по сравнению со здоровой кожей и наличие белка ИЛ-23 в образцах тканей пациента при отсутствии значимых различий экспрессии ИЛ-12А и ИЛ-17А. На фоне терапии устекинумабом была достигнута полная ремиссия. ИЛ-23 может играть существенную роль в патогенезе ГП, что объясняет наблюдаемую высокую частоту ответа [16].

В качестве примера приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

Пациент И., 72 лет, в марте 2022 г. госпитализирован в Центр для диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника Бюджетного учреждения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (Центр ВЗК) с подозрением на БК.

На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на жидкий стул до 6 раз в сутки без примесей, чередующийся с запорами по 2-3 дня, боли в верхнем этаже живота и правой подвздошной области, периодически принимающие схваткообразный характер, вздутие и урчание в животе независимо от при-

ема пищи, потерю 15 кг за последний год, множественные сливающиеся глубокие язвы на коже груди и верхних конечностей, периодически с гнойным отделяемым, снижение аппетита, выраженную общую слабость и повышенную утомляемость.

Из анамнеза: в 2020 г. перенес двухлодыжечный перелом правого голеностопного сустава, по поводу чего была проведена открытая репозиция и остеосинтез. После восстановления целостности кости периодически беспокоили боли в месте перелома, в связи с чем пациент принимал нестероидные противовоспалительные препараты с временным положительным эффектом. Через 2 месяца стал отмечать неустойчивый стул, боли в животе, периодические подъемы температуры до 38 °С. В это же время стали появляться язвенные образования на коже предплечий и груди, достигавшие 1-2 см в диаметре, в последующем с тенденцией к слиянию и образованию обширных участков поражения с полигональными контурами, подрытыми краями, глубоким дном, с серозно-гнойным отделяемым, имеющим неприятный запах. Пациент к врачам не обращался, аргументируя свое поведение боязнью заразиться новой коронавирусной инфекцией COVID-19, периодически самостоятельно применял кишечные адсорбенты, пробиотики, на язвенные дефекты наносил

антибактериальные мази и цинковую пасту, без положительной динамики.

В феврале 2022 г. по поводу колитического синдрома был направлен терапевтом на колоноскопию, в ходе которой обнаружены множественные язвы баугиниевой заслонки и ее рубцовая деформация. Данные гистологического исследования подтвердили активный воспалительный процесс (трансмуральные лимфоидные скопления) и разрастание грануляционной ткани в области терминального отдела подвздошной кишки.

При осмотре пациента — состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Отеки нижних конечностей до уровня коленного сустава. Индекс массы тела (ИМТ) — 27 кг/м², при этом больной отмечал прогрессивную потерю массы тела. Температура тела — 36,6 °С. На коже груди и плеч отмечаются множественные сливные гнойно-некротические язвы от 1,5 до 15 см в диаметре, полигональной формы, с подрытыми краями, вокруг дефектов наблюдается ободок гиперемии, розовой кожи (рис. 1). Географический глоссит с гиперкератотическим налетом и множественными отпечатками зубов. Живот при пальпации умеренно вздут, симметричен, болезненный в правой подвздошной области.

При лабораторном обследовании выявлены: нормохромная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 94 г/л,

эритроциты — $4,21 \times 10^{12}/л$, лейкоцитоз — до $10,2 \times 10^9/л$, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (10% палочкоядерных нейтрофилов), ускорением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 38 мм/ч. Кроме того, повышено содержание С-реактивного белка до 24 мг/л, фибриногена — до 7,4 г/л, наблюдается гипоальбуминемия (альбумин — 51,2%). Уровень фекального кальпротектина — 1116 мкг/г, что превышает референсные значения почти в 14 раз.

Терминальный илеит может быть обусловлен не только БК, поэтому необходим диагностический поиск для исключения других возможных причин. Последовательно были исключены туберкулез кишечника (диаскин-тест, микроскопия кала на микобактерию туберкулеза, исследование образцов кала на микобактерию туберкулеза флюоресцентным методом с помощью прибора ВАСТЕС MGIT), иерсиниоз, псевдомембранозный колит (токсины А и В *Clostridium difficile* не обнаружены), ишемический колит, системный васкулит (антитела к протеиназе 3, миелопероксидазе, базальным мембранам почек), лимфопролиферативные заболевания (стерильная пункция), лямблиоз.

Учитывая регионарный (прерывистый) характер поражения терминального отдела подвздошной кишки с формированием фиброзных изменений в области баугиниевой заслонки, патогномоничные клинические (диарея, болевой синдром, периодическая лихорадка, потеря массы тела) и лабораторные (лейкоцитоз со сдвигом влево, ускорение СОЭ, повышение уровня белков острой фазы — С-реактивного и фибриногена, а также избыток фекального кальпротектина) симптомы, в Центре ВЗК пациенту была верифицирована БК в форме терминального илеита, индекс активности (CDAI) — 280 баллов. Кроме того, у пациента были обнаружены антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA), IgG/IgA-антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), IgG/IgA-антитела к бокаловидным клеткам кишечника, что также подтверждало наличие иммуновоспалительного заболевания кишечника — БК.

Одним из наиболее сложных этапов диагностического поиска была верификация имеющихся у пациента вне-



Рис. 1. Пациент И., до терапии [данные получены авторами] / Patient I., before therapy [data obtained by the authors]



Рис. 2. Пациент И., через 3 месяца после начала лечения [данные получены авторами] / Patient I., 3 months after the start of treatment [data obtained by the authors]

кишечных проявлений заболевания в виде поражения кожи. Имеющиеся кожные изменения (гнойно-некротические язвы от 1,5 до 15 см в диаметре, полигональной формы, с подрытыми краями, с ободком гиперемизированной кожи вокруг дефектов) дерматологом верифицированы как ГП. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БК у взрослых (2020 г.) [1] пациенту были назначены глюкокортикоиды (преднизолон — 60 мг в сутки) под прикрытием ингибиторов протонной помпы, метронидазол внутривенно капельно, азатиоприн — 150 мг в сутки. На фоне проводимой терапии энтеральный синдром имел незначительную тенденцию к уменьшению. При контрольном осмотре через 3 месяца частота стула сократилась до четырех раз, но сохранялись слабость, прогрессирующее снижение массы тела и выраженные кожные проявления, а также высокая лабораторная активность: С-реактивный белок — 12 мг/л, фекальный кальпротектин — 985 мкг/г.

Учитывая неэффективность предшествующей терапии иммуносупрессорами, высокую степень воспалительной активности заболевания, было решено начать подбор биологического препарата.

Для помощи в определении дальнейшей тактики ведения, возможности назначения ГИБП была осуществлена телемедицинская консультация со спе-

циалистами ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих». С учетом имеющихся результатов лабораторных и инструментальных данных, наличия редкого внекишечного поражения кожи в виде ГП, мультидисциплинарным консилиумом специалистов была рекомендована индукция полностью человеческого моноклонального антитела IgG, специфически ингибирующего интерлейкины-12 и 23 в дозе 390 мг внутривенно капельно однократно, с последующим поддерживающим введением препарата по 90 мг подкожно один раз в 8 недель.

Контрольное обследование пациента через 3 месяца приятно удивило лечащего врача. Помимо уменьшения частоты стула до 1-2 раз в сутки, полного купирования абдоминального болевого синдрома и лихорадки, отеков на голенях, приостановки снижения массы тела, наблюдалось значительное улучшение со стороны кожных покровов (рис. 2). Уменьшилась глубина язвенных дефектов, исчезло гноемое отделяемое, многие язвенные дефекты находились в стадии рубцевания. Контрольные показатели эндоскопического осмотра терминального отдела тонкой кишки выявили значительное уменьшение зоны воспалительного процесса и рубцевания изъязвлений, характерных для БК. Лабораторные признаки активности БК также коррелировали с клинической и эндоскопической картиной заболевания

(С-реактивный белок — 5 мг/л, СОЭ — 16 мм/ч, фибриноген — 2,8 г/л, фекальный кальпротектин — 564 мкг/г).

Представленный клинический случай демонстрирует сложность верификации БК и ассоциированных с ней внекишечных проявлений (ГП). Назначение ингибитора интерлейкина-12/23 бионаивному пациенту с высокой активностью терминального илеита позволило достичь положительного клинического, лабораторного и эндоскопического эффекта уже на ранних этапах лечения ГИБП. Этот эффект распространился и на кожные проявления, редукция которых произошла параллельно с заживлением слизистой терминального отдела подвздошной кишки. Данный клинический случай также подтверждает важность учета таких факторов, как тяжесть течения заболевания и наличие внекишечных проявлений, при выборе первого биологического препарата для терапии БК. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Болезнь Крона. Клинические рекомендации, 2020. Режим доступа: <https://www.cr.minzdrav.gov.ru>. (Дата обращения 2.08. 2022.) [Crohn's disease. Clinical guidelines, 2020.

- Rezhim dostupa: <https://www.cr.minzdrav.gov.ru>. (Accessed: 2.08. 2022.)]
- Воспалительные заболевания кишечника. Клиническое руководство / Ред. Дэниэл Дж. Штайн, Реза Шейкер; пер. с англ. под ред. И. Л. Халифа. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 256 с. [Inflammatory bowel disease. Clinical guide / Red. Deniel Dzh. Shtayn, Reza Sheyker; per. s angl. pod red. I. L. Khalifa. M.: GEOTAR-Media, 2021. P. 256.]
 - Избранные вопросы гастроэнтерологии / Под ред. Е. А. Белоусовой. М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019. С. 357-366. [Selected issues of gastroenterology / Pod red. Ye. A. Belousovoy. M.: ООО «GRUPPA REMEDIUM», 2019. P. 357-366.]
 - Александров Т. Л., Халиф И. Л., Халиф А. Ю., Хисматуллина З. Р., Шапина М. В. Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы // Медицинский совет. 2020; (5): 114-119. DOI: 10.21518/2079-701X2020-5-114-119. [Aleksandrov T. L., Halif I. L., Halif A. Yu., Hismatullina Z. R., SHapina M. V. Skin diseases and inflammatory bowel diseases. Literature review // Medicinskij sovet. 2020; (5): 114-119. DOI: 10.21518/2079-701X2020-5-114-119.]
 - Кудишина М. М., Козлова И. В. Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Эффективная фармакотерапия. 2019; (18): 52-58. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58. [Kudishina M. M., Kozlova I. V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases // Effektivnaya farmakoterapiya. 2019; (18): 52-58. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-52-58.]
 - Адаскевич В. П. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы // ConsiliumMedicum. 2021; 23 (8): 603-608. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201054. [Adaskevich V. P. Gangrenous pyoderma: the current state of the problem // ConsiliumMedicum. 2021; 23 (8): 603-608. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201054.]
 - Уфимцева М. А., Бочкарев Ю. М., Чернядьев С. А., Гурковская Е. П., Жунисова Д. С. Гангренозная пиодермия – междисциплинарная проблема // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2020; 179 (3): 95-99. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-95-99. [Ufimtseva M. A., Bochkarev Yu. M., Chernyad'ev S. A., Gurkovskaya Ye. P., Zhunisova D. S. Pyoderma gangrenosum is an interdisciplinary problem // Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova. 2020; 179 (3): 95-99. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-95-99.]
 - Жучков М. В., Копейкин А. А., Ловков И. М. и др. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы // ConsiliumMedicum. 2017; 19 (7.2. Хирургия): 23-27. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.23-27. [Zhuchkov M. V., Kopeykin A. A., Lovkov I. M. i dr. Pyoderma gangrenosum: the current state of the problem // ConsiliumMedicum. 2017; 19 (7.2. Khirurgiya): 23-27. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.23-27.]
 - Lucas Guillo, Ferdinando D'Amico, Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Reviewournal // Journal of Crohn's and Colitis. 2021; 1236-1243. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa260.
 - Шапина М. В., Белоус С. С. Устекинумаб при болезни Крона с перианальными проявлениями и псориазоподобными изменениями кожи, индуцированными анти-ФНО-терапией // Эффективная фармакотерапия. 2020; (15): 54-59. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-54-59. [Shapina M. V., Belous S. S. Ustekinumab in Crohn's disease with perianal manifestations and psoriasis-like skin changes induced by anti-TNF therapy // Effektivnaya farmakoterapiya. 2020; (15): 54-59. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-54-59.]
 - Pugliese D., Daperno M., Fiorino G., et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: an IG-IBD study // Dig Liver Dis. 2019; 51: 972-977.
 - De Risi-Pugliese T., Seksik P., Bouaziz J. D., et al. Ustekinumab-Crohn's Disease-NeutrophilicDermatosis Study Group. Ustekinumab treatment for neutrophilicdermatoses associated with Crohn's disease: a multicentre retrospective study // J Am Acad Dermatol. 2019; 80: 781-784.
 - Fahmy M., Ramamoorthy S., Hata T., Sandborn W. J. Ustekinumab for peristomalpyodermagangrenosum // Am J Gastroenterol. 2012; 107: 794-795.
 - Nunes G., Patita M., Fernandes V. Refractory pyodermagangrenosum in a patient with Crohn's disease: complete response to ustekinumab // J Crohns Colitis. 2019; 13: 812-813.
 - Phillips F. M., Verstockt B., Sebastian S., et al. Inflammatory cutaneous lesions in inflammatory bowel disease treated with vedolizumab or ustekinumab: an ECCO CONFER multicentre case series // J Crohns Colitis. 2020; 14: 1488-1493.
 - Guenova E., Teske A., Fehrenbacher B., et al. Interleukin 23 expression in pyodermagangrenosum and targeted therapy with ustekinumab // Arch Dermatol. 2011; 147: 1203-1205.

Сведения об авторах:

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, 45; tlarisagast18@mail.ru

Бусалаева Елена Исааковна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, 45; доцент кафедры терапии и семейной медицины Государственного автономного учреждения Чувашской Республики дополнительного профессионального образования Институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Чувашской Республики; 428018, Россия, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, 27; busa-elena@yandex.ru

Information about the authors:

Larisa V. Tarasova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 45 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428015, Russia; tlarisagast18@mail.ru

Elena I. Busalaeva, MD, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. N. Ulyanov Chuvash State University; 45 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428015, Russia; Associate Professor of the Department of Internal and Family Medicine at the State Autonomous Institution of the Chuvash Republic of Additional Professional Education Institute of Postgraduate Medical Education of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 27 Mikhail Sespel str., Cheboksary, 428018, Russia; busa-elena@yandex.ru

Поступила/Received 11.08.2022

Принята в печать/Accepted 13.08.2022

Нарушение функции кишечника у пациентов с метаболическим синдромом

И. А. Комиссаренко, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

С. В. Левченко, ORCID: 0000-0003-4967-7680, sv_levchenko@list.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1

Резюме. Актуальность проблемы метаболического синдрома не вызывает сомнения и связана с его высокой распространенностью и с тем, что он предшествует возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Метаболический синдром представляет собой мультифакторное заболевание, а органы желудочно-кишечного тракта являются как органами-мишенями при метаболическом синдроме, так и активными участниками патогенеза ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. На фоне ожирения увеличивается размер адипоцитов, что приводит к повышению концентрации медиаторов воспаления и развитию инсулинорезистентности, а также может способствовать канцерогенезу. У пациентов с ожирением хроническое воспаление выявлено в желудочно-кишечном тракте, печени, сосудах и поджелудочной железе. В статье представлены известные и новые сведения об изменениях со стороны кишечника у пациентов с метаболическим синдромом, описано взаимное влияние микробиоты, моторики кишечника и ожирения. Микробиота кишечника участвует во многих метаболических процессах в организме человека, что дает основания предполагать наличие взаимосвязи изменений микробиоты кишечника с развитием и/или прогрессированием различных патологических состояний, в том числе и метаболического синдрома. Увеличение распространенности ожирения нельзя связывать исключительно с изменениями в геноме человека, пищевыми привычками или снижением физической активности в повседневной жизни. Необходимо учитывать кишечную микробиоту как важный экологический фактор. Питание, бедное клетчаткой и клетчатыми оболочками, малоподвижный образ жизни способствуют развитию и запоров, и ожирения. Изменения функционального состояния кишечника, выявленные при метаболическом синдроме, занимают важное место в механизме развития эндотоксемии и нарушений микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. Обогащение рациона питания пищевыми волокнами, в том числе в составе функциональных пищевых продуктов, открывает новые перспективы немедикаментозной коррекции как функциональной активности микробиоты кишечника, так и компонентов метаболического синдрома. Мы приводим литературные и собственные данные об эффективной многоцелевой терапии препаратом псиллиум пациентов с метаболическим синдромом и заболеваниями органов пищеварения.

Ключевые слова: метаболический синдром, малоподвижный образ жизни, кишечник, микробиота, запор, псиллиум.

Для цитирования: Комиссаренко И. А., Левченко С. В. Нарушение функции кишечника у пациентов с метаболическим синдромом // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 62-70. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.010

Impaired bowel function in patients with metabolic syndrome

Irina A. Komissarenko, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

Svetlana V. Levchenko, ORCID: 0000-0003-4967-7680, sv_levchenko@list.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Abstract. The relevance of the problem of metabolic syndrome is beyond doubt and is associated with its high prevalence and the fact that it precedes the occurrence of cardiovascular diseases and diabetes mellitus. The metabolic syndrome is a multifactorial disease, and the organs of the gastrointestinal tract are both target organs in the metabolic syndrome and active participants in the pathogenesis of obesity and associated diseases. Against the background of obesity, the size of adipocytes increases, which leads to an increase in the concentration of inflammatory mediators and the development of insulin resistance, and can also contribute to carcinogenesis. In obese patients, chronic inflammation was found in the gastrointestinal tract, liver, blood vessels, and pancreas. The article presents known and new information about changes in the intestines in patients with metabolic syndrome, describes the mutual influence of microbiota, intestinal motility and obesity. The intestinal microbiota is involved in many metabolic processes in the human body, which suggests the existence of a relationship between changes in the intestinal microbiota and the development and/or progression of various pathological conditions, including the metabolic syndrome. The increase in the prevalence of obesity cannot be attributed solely to changes in the human genome, eating habits, or a decrease in physical activity in our daily lives. Gut microbiota must be considered as an important environmental factor. A diet poor in fiber and cellular membranes, a sedentary lifestyle contribute to the development of both constipation and obesity. Changes in the functional state of the intestine, revealed in the metabolic syndrome, occupy an important place in the mechanism of development

of endotoxemia and disorders of the intestinal microbiota in the metabolic syndrome. Enriching the diet with dietary fiber, including in the composition of functional foods, opens up new prospects for non-drug correction of both the functional activity of the intestinal microbiota and the components of the metabolic syndrome. We present literature and our own data on effective multipurpose therapy with psyllium in patients with metabolic syndrome and diseases of the digestive system.

Keywords: metabolic syndrome, sedentary lifestyle, intestines, microbiota, constipation, psyllium.

For citation: Komissarenko I. A., Levchenko S. V. Impaired bowel function in patients with metabolic syndrome // *Lechaschi Vrach.* 2022; 7-8 (25): 62-70. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.010

По данным Всемирной организации здравоохранения к основным факторам, влияющим на состояние здоровья человека, относятся: медицинское обеспечение (7-8%), состояние окружающей среды (экология, место жительства, климат — 20%), генетические факторы (20%), условия и образ жизни людей (53-52%).

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия.

Актуальность проблемы МС связана с тем, что он способствует возникновению такой патологии, как сахарный диабет (СД) 2 типа и атеросклероз, что неразрывно связано с повышением смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, СД, которая намного превышает таковую у лиц без МС: среди больных с МС смертность от ИБС на 40%, артериальной гипертензии — в 2,5-3 раза, а от СД 2 типа — в 4 раза выше, чем в общей популяции [1].

Критерии диагностики МС следующие [2, 3].

Основной признак — абдоминальное ожирение (АО), при котором объем талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия — артериальное давление > 140/90 мм рт. ст.;
- повышение уровня триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л;
- снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак > 6,1 ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после глюкозотолерантного теста в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л.

Наличие у пациента АО и любых двух дополнительных критериев МС служит основанием для его диагностики.

По данным эпидемиологического исследования более 60% взрослого населения Российской Федерации имеют избыточный вес, около 30% страдают ожирением [4].

Ранее проблемой МС занимались кардиологи и эндокринологи, однако в последние годы все больший интерес к ней проявляют гастроэнтерологи.

МС является мультифакторным заболеванием, в патогенез которого вовлекаются различные органы и системы, в том числе и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [5], который играет основную роль в развитии ожирения благодаря своему вкладу в появление чувства насыщения и сытости, выработке гормонов, влияющих на аппетит (таких как грелин, холецистокинин и пептид YY), инкретинов (например, глюкагоноподобного пептида-1), влиянию на постпрандиальную гликемию, поглощение питательных веществ, которые в конечном итоге определяют положительный энергетический баланс, что приводит к ожирению.

Изменения в микробиоме и метаболические продукты микробного переваривания питательных веществ (короткоцепочечные жирные кислоты) модифицируют некоторые метаболические факторы, связанные с ожирением [6].

Органы ЖКТ являются как органами-мишенями при МС, так и активными участниками патогенеза ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Не всегда ясно, являются ли болезни органов пищеварения причиной или следствием ожирения [7].

Наши коллеги из Санкт-Петербурга [8] проанализировали амбулаторные карты пациентов, обратившихся к гастроэнтерологу в амбулаторно-консультативное отделение, для выявления наиболее частых жалоб и заболеваний пищеварительной системы на фоне избыточного веса и ожирения. По результатам проведенного исследования у 50,67% пациентов, обратившихся к гастроэнтерологу, выявлялся избыточный вес, у 34,89% диагностировалось ожирение. Функциональные заболевания кишечника с преобладанием диареи выявлялись у 54 (35,76%) участников исследования, билиарный сладж — у 54 (35,76%), неалкогольная жировая болезнь печени — у 50 (33,11%), желчно-каменная болезнь — у 49 (32,45%), хронический гастрит — у 43 (28,47%), функциональный запор — у 32 (21,19%), органические заболевания толстой кишки — у 24 (15,89%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 11 (7,28%). При этом диарейный синдром у пациентов с ожирением может быть опосредован несколькими различными механизмами.

У пациентов с ожирением хроническое воспаление выявлено в ЖКТ, печени, сосудах и поджелудочной железе. На фоне ожирения увеличивается размер адипоцитов, что приводит к накоплению активированных макрофагов, секретирующих медиаторы воспаления (включая ИЛ-6, MCP1 и ФНО-α), которые участвуют в развитии ИР. Измененная активность клеток Treg может усиливать воспаление в жировой ткани, способствуя канцерогенезу [9].

В исследовании Sedjo и соавт. выявлено, что ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) по сравнению с нормальным ИМТ (от $\geq 18,5$ до $< 25,0$ кг/м²) было связано с повышенным риском рака толстой кишки (отношение шансов [ОШ] = 1,54; 95% доверительный интервал [ДИ] = 1,03-2,31; $p = 0,03$) [10]. Риск рецидива аденоматозных полипов после эндоскопической резекции при ожирении выше в 1,36 раза, при этом риск рецидива достоверно уменьшается, если пациент снижает вес на 5% и более за 12 месяцев [11].

В другой работе авторы опубликовали сравнительный анализ субъективных проявлений заболеваний ЖКТ и показали, что при увеличении значения ИМТ наблюдается отчетливая тенденция к росту числа пациентов с жалобами на запор, метеоризм, флатуленцию и дискомфорт в животе ($p < 0,01$). Различия в группах по жалобам на диарею, чередование запора и диареи, а также боль в животе оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$) [5].

К ключевым патогенетическим факторам развития МС можно отнести нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы и нарушение микробной экологии толстой кишки [12].

В литературе имеются данные об участии микробиоты кишечника (МК) во многих метаболических процессах в организме человека, что дает основание предполагать наличие взаимосвязи изменений МК с развитием и/или прогрессированием патологических состояний, в том числе и МС. Приводятся доказательства того, что рост распространенности ожирения и СД 2 типа не может быть связан исключительно с изменениями в геноме человека, пищевыми привычками или снижением физической активности в повседневной жизни. Необходимо учитывать роль кишечной микробиоты в качестве важного экологического фактора [13].

В кишечной стенке происходит взаимодействие МК с иммунной системой и поддерживается баланс воспалительных реакций для защиты от проникновения патогенных факторов. Так формируется иммунная система, которая оказывает влияние на развитие болезней [14, 15].

Наряду с наследственностью и факторами окружающей среды кишечная микробиота вносит существенный вклад в развитие метаболических нарушений и рассматривается в прямой связи с развитием ожирения, СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольного стеатогепатита [16, 17].

В настоящее время множество исследований свидетельствует о возможной роли состояния кишечника и нарушения его барьерных функций в развитии таких метаболических расстройств, как ожирение, СД 2 типа, а также патология сердечно-сосудистой системы (ССС). Данные заболевания объединяет системное вялотекущее воспаление, так называемое воспаление, ассоциированное со старением. Кроме того, у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) были обнаружены более высокие показатели проницаемости кишечной стенки в пожилом возрасте по сравнению с более молодыми пациентами [18, 19], а при МС наблюдается метаболическая эндотоксемия [20, 21].

Одним из самых важных и хорошо изученных индукторов воспаления и возникновения МС является бактериальный эндотоксин (липополисахарид, ЛПС) – компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий [17].

При ожирении отмечается повышенная секреция провоспалительных цитокинов (интерлейкины – ИЛ, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа – ФНО- α и др.) из висцеральной жировой ткани, а нарушения в составе кишечной микрофлоры приводят к усилению эффекта системного воспаления. Увеличенная концентрация бактериальных ЛПС способствует продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , что приводит к снижению чувствительности к инсулину, усилению липогенеза, развитию ИР и воспаления в жировой ткани [22].

Отрицательное влияние ожирения на иммунную систему кишечника обусловлено и особенностями рациона (повышенное употребление насыщенных жиров, дефицит пищевых волокон), и дисбиозом кишечника. Употребление большого количества жирной пищи способствует преобладанию грамотрицательных бактерий. Например, в экспериментальных работах показано, что на фоне такого рациона отмечается значительное возрастание ЛПС в плаз-

ме, увеличение количества жира и массы тела, накопление ТГ в печени, развитие ИР и СД. Повышенная проницаемость стенки кишечника при ожирении приводит к транслокации пищевых и бактериальных антигенов в кровяное русло, затем в жировую ткань, печень, головной мозг [23].

У пациентов с хроническим запором нарушение кишечной моторики приводит к изменению состава микробиоты, нарушению процессов переваривания и всасывания и усугубляет дисбиоз. Авторы описывают так называемый порочный круг: «нарушение моторики кишечника и кишечной микробиоты, накопление эндотоксинов, дисбаланс продукции бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, функции печени и ее структуры (жировая инфильтрация, фиброз), нарушение обмена липидов, усугубление кишечного дисбиоза» [24, 25]. М. В. Ляпина с коллегами изучали сопряженность функциональной активности микробиоты кишечника и эндотоксемии с нарушением моторики ЖКТ и избыточным бактериальным ростом у пациентов с МС. У 82,9% обследованных отмечены клинические признаки поражения кишечника. Установлено, что при МС со снижением суточного потребления пищевых волокон в составе пищевого рациона повышаются ИМТ, энергетическая ценность рациона и потребление простых углеводов. В ходе анализа основных биохимических констант крови удалось установить, что МС сопровождается нарушением углеводного и липидного обменов [26].

В развитии заболеваний органов пищеварения и компонентов МС значительную роль отводят хроническому стрессу. На фоне длительного или чрезмерного воздействия внешних и внутренних стрессовых факторов наступает истощение регуляторных механизмов стресс-реакции, что приводит к дисфункции вегетативной нервной системы. Нарушается перистальтика, тонус и моторно-эвакуаторная функция пищеварительного тракта, увеличиваются продукция гастрина и секреция соляной кислоты обкладочными клетками [25].

Общие этиологические факторы, такие как питание, бедное клетчаткой, и малоподвижный образ жизни, способствуют развитию запоров и ожирения. Еще в 1981 г. в Италии Р. Ресога и соавт., обследовавшие 966 пациентов с ожирением (390 мужчин и 576 женщин), показали, что частота запора у людей с ожирением достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела (8,3% против 1,5%; $p < 0,001$). Это была одна из первых эпидемиологических работ по изучению данной темы [27]. Подобные результаты о частой встречаемости запоров у лиц с ожирением были получены и в ряде последующих исследований: у страдающих ожирением в 21% случаев обнаруживается ассоциация с функциональным запором (ФЗ), а ожирение регистрируется у 60% больных ФЗ (согласно Римским критериям III), а также при часто сопутствующих запору острых анальных трещинах (13,0% против 7,7% у лиц без ожирения; $p < 0,001$). Связь запоров с ожирением уже в детском возрасте подтверждается данными, свидетельствующими о повышенном риске ФЗ у детей с избыточной массой тела [29]. В педиатрической популяции хронический запор при ожирении встречается у 21% детей и только у 8,8% при нормальной массе тела [28].

Кроме того, при ожирении происходит ослабление мышечного тонуса диафрагмы и передней брюшной стенки, обеспечивающих повышение внутрибрюшного давления во

время акта дефекации. Торможение позывов к дефекации может наблюдаться при геморрое или трещинах прямой кишки, которые также нередко встречаются у пациентов с ожирением. Причиной подобных запоров является расстройство акта дефекации вследствие его болезненности, ослабления чувствительности нервных рецепторов ампулы прямой кишки.

Несколько десятилетий назад хронические запоры, ассоциированные с метаболическими нарушениями, были вынесены в отдельную группу. У пациентов с МС часто присутствуют жалобы на запоры, дискомфорт и боли в животе и постоянный метеоризм, что можно объяснить тесной взаимосвязью основных патогенетических составляющих МС с дисфункцией гормонов пищевого поведения, функциональным состоянием печени как основного органа метаболизма, поджелудочной железы и микробной экологией кишечника. Пищеварительный тракт является своеобразной ареной сражения, где уже на ранних стадиях формируются основные патогенетические механизмы формирования компонентов МС.

В масштабном исследовании при участии 18 180 человек ожирение регистрировалось у 60% пациентов с ФЗ, диагностированным согласно Римским критериям [30]. К факторам, провоцирующим развитие запоров при ожирении, относятся нарушения питания, гиподинамия, нарушение микробиоты кишечника с последующим возникновением эндотоксинемии, повышением проницаемости кишечного эпителия и развитием хронического воспаления, а также нарушение циркадианных ритмов акта [31].

В американском длительном исследовании, включавшем более 3300 тыс. человек, было показано, что наличие запора, независимо от всех других изучаемых факторов, и использование слабительных независимо связаны с возникновением ИБС, ишемического инсульта и более высоким риском смертности от всех причин [32]. Согласно действующим рекомендациям Национального общества гастроэнтерологов России, запор — это удлинение интервалов между актами произвольной дефекации до 72 часов и более, сопровождающееся, как правило, комплексом симптомов в виде:

- изменения формы и консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал — 1-й и 2-й типы по Бристольской шкале);
- ощущения неполного опорожнения кишки;
- необходимости избыточного, нередко бесполезного, натуживания;
- зависимости от приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, трансанальное или трансвагинальное ручное пособие и т. п.) [33].

Профессор Ю. П. Успенский с соавт. опубликовали результаты исследования, в котором оценивали циркадианные ритмы акта дефекации у больных ожирением в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего констипационного синдрома. В результате проведенного исследования установлено, что даже в отсутствие запоров только 58,8% пациентов с ожирением совершают дефекации в утренние часы в соответствии с циркадианными ритмами. По мнению авторов такие изменения в ритме опорожнения кишечника могут способствовать прогрессированию хронического запора, формированию нарушений кишечной микробиоты, что приводит к развитию синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, поддержанию

хронического воспаления и, в итоге, к усугублению ожирения и метаболических изменений в организме человека [31].

В работе профессора К. А. Шемеровского показано, что хронический ФЗ (брадиэнтерия) приводит к задержке выведения из организма избыточного количества холестерина, что способствует его накоплению в желчном пузыре (приводя к желчнокаменной болезни) и в артериальных сосудах (приводя к развитию атеросклероза). У пациентов с брадиэнтерией при частоте стула 2-6 раз в неделю риск ожирения (24%) почти в 3 раза выше, чем у лиц с эуэнтерией (7%), а риск накопления избыточной массы тела при брадиэнтерии (20%) в 2,8 раза выше, чем при эуэнтерии (7%). В другом исследовании доказано, что самые ранние расстройства циркадианного биоритма эвакуаторной функции кишечника (при частоте стула 3-4 и 5-6 раз в неделю) являются основными количественными маркерами синдрома колоректальной брадиаритмии — предшественника тяжелой констипации (при частоте стула ниже 3 раз в неделю) и индуктора МС [35].

Изменения функционального состояния кишечника, выявленные при МС, занимают важное место в механизме развития эндотоксемии и нарушений МК при МС. Обогащение рациона питания пищевыми волокнами, в том числе в составе функциональных пищевых продуктов, открывает новые перспективы немедикаментозной коррекции как функциональной активности МК, так и компонентов МС.

Пищевые волокна (ПВ) — частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи, которые избирательно стимулируют рост и метаболическую активность одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечной микробиоты [36]. Пищевые волокна содержатся только в растениях. Они отличаются по составу и свойствам. Растворимые волокна лучше выводят тяжелые металлы, токсичные вещества, радиоизотопы, холестерин. Нерастворимые волокна лучше удерживают воду, способствуя формированию мягкой эластичной массы в кишечнике и улучшая ее выведение. В растительных продуктах, как правило, содержатся пищевые волокна разных видов. Присутствуют также и другие полисахариды, например крахмал. Однако наиболее ценны фракции пищевых волокон — некрахмальные полисахариды, которые подразделяются на целлюлозу и нецеллюлозные полисахариды. К последним относятся гемицеллюлозы, пектин, запасные полисахариды, подобные инулину и гуару, а также растительные камеди и слизи [33].

Лечение запора должно начинаться с рекомендаций по изменению образа жизни, что предполагает увеличение в рационе больного количества пищевых волокон: рекомендуемая норма (25-32 г в сутки) соответствует приблизительно 400-450 г овощей и фруктов. Для предотвращения избыточного газообразования в кишечнике и снижения комплаенса нужно акцентировать внимание больного на постепенном увеличении ежедневного приема овощей и фруктов (в течение нескольких недель).

При запорах необходимы прием не менее 1,5 л жидкости в сутки и достаточная физическая активность. Уже на этапе диетических рекомендаций больному можно назначить отруби или псиллиум (Мукофальк), который является единственным лекарственным препаратом ПВ на нашем рынке [34], содержащим стандартизированную дозу высококачественных ПВ и имеющим сбалансированный состав. Он содержит оболочки семян *Plantago ovata* (подорожника

овального, подорожника индийского) и более чем на 50% состоит из мягких ПВ на основе разветвленного арабиноксилана, образующего гелеобразующую фракцию препарата. Мягкие пищевые волокна сильно набухают в воде и превращаются в слизистую студнеобразную массу. Грубые пищевые волокна проходят через ЖКТ почти в неизменном виде, впитывают воду, однако сохраняют свою форму.

Пищевые волокна Мукофалька состоят из трех фракций, каждая из которых обладает своим лечебным эффектом:

- фракция А (30%) растворяется в щелочной среде, не ферментируется бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем). Она нормализует моторику кишечника;

- гелеобразующая фракция В (55%) представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты. Она способствует снижению уровня холестерина, улучшает консистенцию и проходимость стула при запорах и диарее, в последнем случае за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов;

- фракция С (15%), вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями, способствует замедлению эвакуации содержимого желудка и оказывает пребиотическое воздействие. Данная фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника. Ее ферментация в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием короткоцепочечных жирных кислот.

От других пищевых волокон псиллиум (Мукофальк) отличают большая эффективность и лучшая переносимость. Это подтверждает сравнительное исследование влияния псиллиума (Мукофалька) и пшеничных отрубей на частоту стула, интенсивность болей в животе и метеоризм при лечении запора у пациентов с СРК.

Подтверждение гипополипидемического действия псиллиума мы получили и в нашей работе [37]. В 2012 г. мы проводили исследование по изучению эффективности и переносимости псиллиума (Мукофальк) у пациентов с дивертикулярной болезнью, гиперлипидемией и нарушением стула. Полученные данные послужили основанием для назначения больным псиллиума. Для пациентов с запором предложена схема с разведением порошка в одном стакане воды и последующим приемом еще 200 г жидкости. При отсутствии нормализации стула в течение 2-4 дней доза псиллиума увеличивалась. У большинства больных нормализация стула отмечена на фоне приема трех саше в день. Максимальная доза для преодоления упорного запора у одного больного составила шесть саше в день.

Псиллиум способствует снижению массы тела и является пребиотиком, обеспечивающим рост собственной микрофлоры макроорганизма. В результате микробного метаболизма образуются короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся основным энергетическим субстратом для однослойного цилиндрического эпителия толстой кишки [38].

В открытом многоцентровом исследовании, результаты которого были опубликованы в начале 2018 г., была проведена оценка эффективности псиллиума (Мукофалька) в качестве многоцелевой терапии у больных с гиперлипидемией, МС и запором. Гипополипидемическое действие псиллиума было отмечено в большом числе рандомизированных клинических исследований. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и секвестранты желчных кислот обладают синергизмом действия с псиллиумом и могут использовать-

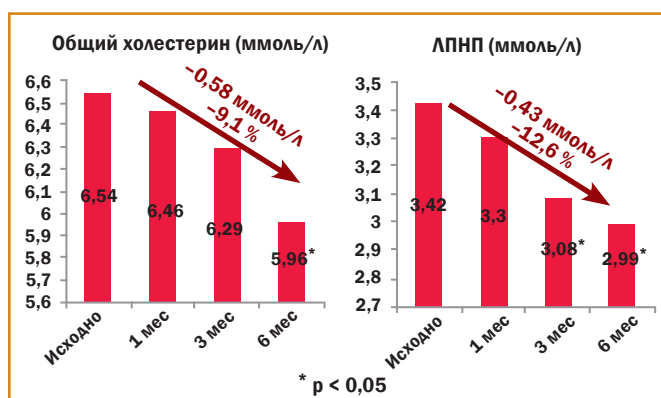


Рис. 1. Динамика общего холестерина и ЛПНП у пациентов с умеренным риском на монотерапии Мукофальком [41] / Dynamics of total cholesterol and LDL in patients with moderate risk on monotherapy with Mucofalk [41]

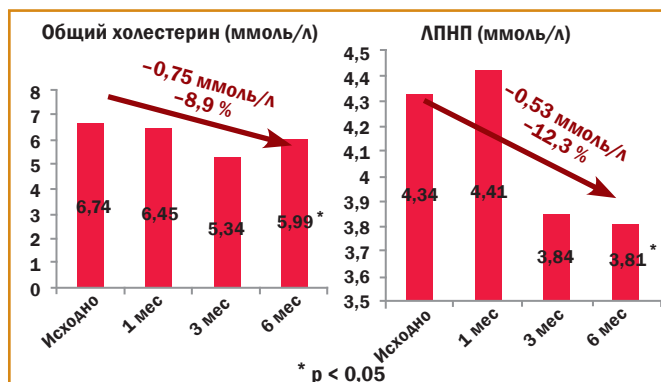


Рис. 2. Динамика общего холестерина и ЛПНП у пациентов с умеренным риском на комбинированной терапии со статинами [41] / Dynamics of total cholesterol and LDL in patients with moderate risk on combination therapy with statins [41]

ся с ним одновременно. Все они имеют различные механизмы действия. Гипополипидемическое действие псиллиума (Мукофалька), продемонстрированное в нашем исследовании, обусловлено многогранностью его действий (рис. 1, 2).

Прежде всего это связывание желчных кислот в просвете тонкой кишки и препятствие их обратному всасыванию. Прерывая энтерогепатическую циркуляцию холестерина, псиллиум стимулирует выработку желчных кислот из внутриклеточного холестерина посредством активации внутриклеточной 7 α -гидроксилазы. В результате повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов и увеличивается экстракция ХС ЛПНП из крови, что приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови. Являясь пребиотиком, Мукофальк повышает выработку короткоцепочечных жирных кислот, ингибирующих ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холестерина [39].

Эффективность псиллиума в профилактике атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний настолько высока, что с 1998 г. его применение рекомендовано американской Администрацией по надзору за продовольствием и лекарственными средствами (US FDA) и Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association) в качестве необходимого компонента диети-

ческой терапии больных с легкой и умеренной гиперхолестеринемией. В 2003 г. эти рекомендации были подтверждены Европейским медицинским агентством. Минздрав Российской Федерации Инструкцией П N 014176-01-20.04.2017 от 20 апреля 2017 г. одобрил новые показания к применению Мукофалька при гиперхолестеринемии и дополнил раздел «фармакологические свойства: снижение холестерина на 7%». Факт снижения ИМТ объясняется тем, что Мукофальк, являясь природным источником пищевых волокон, увеличивает время пребывания пищи в желудке и уменьшает объем потребляемой пищи, а следовательно, и калорийность. Другой механизм действия псиллиума при ожирении, описанный в литературе, — адсорбция части жиров и холестерина из пищи [40].

Наряду с гипополипдемическим действием Мукофалька, изучали его влияние на вес пациентов, частоту и характер стула. До начала лечения запор диагностировали у 49–51% женщин и 17–34% мужчин до 60 лет и 47–57% женщин и 64% мужчин старше 60 лет. Эффективность Мукофалька в качестве средства, нормализующего стул, отметили 89,4% респондентов. Частота стула на фоне приема Мукофалька изменилась с $4,2 \pm 1,1$ раза в неделю до $6,9 \pm 2,32$, а консистенция стула по Бристольской шкале — с $1,7 \pm 1,06$ до $4,2 \pm 1,98$. При оценке изменения частоты и характера стула на фоне приема Мукофалька побочных эффектов, требующих отмены препарата (усиления изжоги, метеоризма и др.), ни у одного пациента не отмечено. Около трети больных предъявляли жалобы на небольшое вздутие в первые недели приема Мукофалька, не снижающее качество жизни, которое купировалось самостоятельно без изменения дозировки препарата [41, 42].

При МС важно влияние псиллиума и на углеводный обмен. Согласно выводам метаанализа 35 РКИ, проведенного R. D. Gibb и соавт., псиллиум улучшал показатели углеводного обмена у пациентов с предиабетом и СД 2 типа. Гликемические эффекты *Plantago ovata* были пропорциональны исходному уровню глюкозы натощак. Умеренное снижение наблюдалось у пациентов с предиабетом. Наибольшее влияние на показатели углеводного обмена регистрировали у пациентов с СД 2 типа: глюкоза натощак ($-37,0$ мг/дл; $p < 0,001$); уровень глюкозы в крови после приема пищи ($-29,0$ мг/дл; $p < 0,001$) и HbA_{1c} ($-0,97\%$; $p = 0,048$) [43, 44].

Определенный интерес представляет перспектива использования растворимого ПВ псиллиума в дополнение к диетическим мероприятиям и медикаментозному ведению пациентов с МС, в том числе и беременных с избыточной массой тела и ИР, имеющих высокий риск развития гестационного диабета (ГД). Для профилактики ГД у беременных высокого риска можно рекомендовать прием псиллиума в терапевтической дозе [45].

В одних работах связь между ожирением и функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК) выглядит прочной, тогда как в других она незначительна [46].

Недавно опубликован обзор литературы, посвященный результатам изучения взаимосвязи ожирения и ФЗК, а также механизмов, объясняющих эту связь. Для поиска источников литературы использовали базу данных PubMed, глубина поиска составила 20 лет. Ожирение и ФЗК имеют больше общего, чем просто высокая распространенность в популяции. Они имеют общие факторы риска и патогенетические механизмы, включающие психологические нарушения, хроническое малоактивное воспаление, измененную кишечную микробиоту [47].

В Австралии провели работы ($n = 2575$ и $n = 777$) по изучению связи между ИМТ и отдельными гастроинтестинальными симптомами, используя валидированные опросники. Результаты показали, что ИМТ имеет значимую положительную связь с диареей после учета пола, возраста, некоторых социально-демографических характеристик, а также курения и употребления алкоголя [48, 49].

По результатам Национального обследования здоровья и питания в США (NHANES), полученным от более чем 5000 респондентов старше 20 лет, представляющих репрезентативную выборку взрослых американцев, более 80% людей с хронической диареей в общей популяции имели избыточную массу тела или ожирение.

После поправки на демографические, психологические переменные, образ жизни, использование слабительных, факторы диеты и наличие СД, вероятность хронической диареи у лиц с ожирением любой степени оставалась на 60% выше, а при тяжелом ожирении — в 2 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что связь между ожирением и хронической диареей имеет самостоятельный характер и объясняется не только диетическими, но и психологическими факторами, факторами образа жизни и сопутствующими заболеваниями [50, 51].

R. Ciccocioppo и соавт. представили предварительное объяснение вероятных механизмов, лежащих в основе хронической диареи, связанной с ожирением.

Во-первых, пациенты с ожирением обычно едят и пережевывают пищу в течение более длительного периода времени, чем люди без ожирения, что приводит к стойкой стимуляции блуждающего нерва и способствует опорожнению желудка. Непрерывный прием пищи (часто даже в ночное время) приводит к отсутствию межпищеварительного двигательного паттерна натошак с усилением моторики при приеме пищи, что усугубляет пропульсивную активность тонкого кишечника. Это увеличивает наполнение толстой кишки и, следовательно, стимулирует эвакуацию.

Во-вторых, перегрузка пищевыми продуктами, в том числе и высококалорийными, достигающими просвета кишечника, может превысить пищеварительную/абсорбционную способность, оказывая при этом осмотический эффект. Наличие дисбиоза, характеризующегося снижением отношения *Bacteroidetes* к *Firmicutes* и относительным обилием *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila*, изменяет состав желчных кислот, нарушает эпителиальный барьер («дырявый кишечник») и активирует воспаление слизистой оболочки и секретомоторные рефлексy. В связи с вышеперечисленным авторы предлагают использовать термин «метаболическая диарея» для объяснения патофизиологической связи хронической диареи и ожирения [52].

Псиллиум не является исключительно слабительным средством, его скорее можно отнести к препаратам, нормализующим моторику кишки, и рекомендовать в виде приема сухого порошка с пищей пациентам с неустойчивым стулом или диареей.

В литературе имеются данные об энтеросорбционных свойствах псиллиума и его клинической эффективности как при функциональной, так и при инфекционной диарее, вызванной *S. enteritidis* и энтеротоксигенной *E. coli* [53, 54].

В сравнительном исследовании псиллиума (Мукофалька) и наиболее распространенных энтеросорбентов (полиметилсилоксана полигидрата, смектина диоктаэдрического,

повидона, угля активированного, лигнина гидролизного) *in vitro* на моделях адсорбции условно-патогенных бактерий [55] установлено, что наилучшей сорбционной способностью обладают псиллиум и диосмектит. Для непатогенного (для человека) штамма *S. enteritidis* остаточная концентрация клеток для псиллиума и диосмектита не превышала 10% (против 35-86% для других сорбентов), а для патогенной *E. coli* O75 составила менее 1% (против 13-21%). Данное исследование продемонстрировало возможные механизмы действия псиллиума при кишечных инфекциях, например, выраженное снижение pH в просвете кишечника (до уровня 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов (сальмонеллы, как и большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду). Согласно многочисленным исследованиям, рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при уровне pH < 4,5. Второй механизм заключается в непосредственной адсорбции патогенных микроорганизмов. Псиллиум (Мукофальк) продемонстрировал максимально эффективный уровень адсорбции наряду с диосмектитом по сравнению с другими энтеросорбентами. Наличие у псиллиума противовоспалительного и пребиотического действия существенно повышает его возможности в патогенетической терапии кишечных инфекций, в том числе таких, как сальмонеллез и эшерихиоз.

Заключение

Еще со времен Гиппократы эмпирически была замечена связь болезней с конституцией человека, повышенная частота патологии ЖКТ у больных с избыточной массой тела и ожирением, СД, МС, что подтверждает теорию предрасположенности к определенным заболеваниям. Наиболее частые гастроэнтерологические заболевания у данной категории пациентов могут иметь клинические и патофизиологические особенности, требующие модификации терапевтических подходов. Для улучшения работы кишечника и ослабления связанных с ней нарушений, таких как запор или диарея, необходимо включать ПВ в рацион, что ведет к профилактике серьезных хронических заболеваний, в частности ожирения, МС, СД, сердечно-сосудистых заболеваний (за счет снижения уровня холестерина в крови), рака кишечника.

Кроме того, ПВ и псиллиум могут служить примером применения принципа многоцелевой монотерапии, т. е. возможности использовать системные эффекты одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем (Л. Б. Лазебник, 1993 г.). ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Успенский Ю. П., Петренко Ю. В., Гулунов З. Х., Шапорова Н. Л., Фоминых Ю. А., Ниязов Р. М. Метаболический синдром. Учебно-методическое пособие. СПб, 2017.
[Uspenskiy Yu. P., Petrenko Yu. V., Gulunov Z. Kh., Shapорова N. L., Fominykh Yu. A., Niyazov R. M. Metabolic syndrome. Uchebno-metodicheskoye posobiye. SPb, 2017.]
2. Alberti K. G., Zimmet P. Z., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet. 2005; 366: 1059-1062.

3. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12 (6): 41-81.
[Consensus of Experts on an interdisciplinary approach to the management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2013; 12 (6): 41-81.]
4. Концевая А. С., Шальнова С. А., Дранкина О. М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (5): 224-232.
[Kontseva A. S., Shal'nova S. A., Drapkina O. M. Epidemiology of Cardiovascular Diseases -RF study: epidemiology and public health promotion // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2021; 20 (5): 224-232.]
5. Курмангулов А. А., Дороднева Е. Ф., Исакова Д. Н. Особенности пищеварения в кишечнике у людей с метаболическим синдромом // Медицинская наука и образование Урала. 2015; том 16, 1 (81): 119-122.
[Kurmangulov A. A., Dorodneva Ye. F., Isakova D. N. Features of digestion in the intestines in people with metabolic syndrome // Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2015; tom 16, 1 (81): 119-122.]
6. Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity // Gastroenterology. 2017; 152 (7): 1656-1670. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.052.
7. Andres A., Michael C. Gastrointestinal Morbidity in Obesity // Ann NY Acad Sci. 2014; 1311: 42-56.
8. Тихонов С. В., Бакулина Н. В., Симаненков В. И. Пациенты с избыточным весом и ожирением на приеме у гастроэнтеролога // Медицинский алфавит. 2022; (12): 7-11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-12-7-11>.
[Tikhonov S. V., Bakulina N. V., Simanenkov V. I. Patients with overweight and obesity at the appointment of a gastroenterologist // Meditsinskiy alfavit.. 2022; (12): 7-11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-12-7-11>.]
9. Alemán J. O., Eusebi L. H., Ricciardiello L., et al. Mechanisms of obesity induced gastrointestinal neoplasia // Gastroenterology. 2014; 146 (2): 357-373.
10. Sedjo R. L., Byers T., Levin T.R., et al. Change in body size and the risk of colorectal adenomas // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16 (3): 526-531.
11. Almendingen K., Hofstad B., Vatn M. H. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? // Am J Gastroenterol. 2001; 96 (7): 2238-2246.
12. Звенигородская Л. А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007; 1: 5-7.
[Zvenigorodskaya L. A. Metabolic syndrome: the basis of pathogenesis, research in the future // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2007; 1: 5-7.]
13. Cani P. D., Delzenne N. M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis // Curr. Opin Clin Nutr. Metab Care. 2007; 10 (6): 729-734. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282efdebb.
14. Macpherson A. J., Harris N. L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system // Nat Rev Immunol. 2004; 4: 478-485. DOI: 10.1038/nri1373.
15. Maynard C. L., Nelson C. O., Hatton R. D., et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system // Nature. 2012; 489: 231-241. DOI: 10.1038/nature11551.
16. Романцова Т. И., Сыч Ю. П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2019; 4 (16): 3-17. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
[Romanisova T. I., Sych Yu. P. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity // Ozhireniye i metabolizm. 2019; 4 (16): 3-17. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12218>.]
17. Курмангулов А. А., Дороднева Е. Ф., Исакова Д. Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом

- синдроме // Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 16-19. DOI: 10.14341/OMET2016116-19.
- [Kurmangulov A. A., Dorodnaya Ye. F., Isakova D. N. Functional activity of the intestinal microbiota in metabolic syndrome // Ozhireniye i metabolizm. 2016; 13 (1): 16-19. DOI: 10.14341/OMET2016116-19.]
18. Каштанова Д. А., Ткачева О. Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 2474. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2474.
 - [Kashtanova D. A., Tkacheva O. N. The phenomenon of intestinal wall permeability and its relationship with cardiovascular diseases. Modern ideas about the problem // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020; 19 (3): 2474. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2474.]
 19. Hotamisligil G. S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease // Cell. 2010; 140: 900-917. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.034.
 20. Cox A. J., West N. P., Cripps A. W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 207-215. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
 21. Piya M. K., Harte A. L., McTernan P. G. Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling? // Curr. Opin. Lipidol. 2013; 24: 78-85. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32835b4431.
 22. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Микрофлора кишечника и ожирение // Российские медицинские вести. 2014; 19 (2): 12-16.
 - [Drapkina O. M., Korneyeva O. N., Ivashkin V. T. Intestinal microflora and obesity // Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2014; 19 (2): 12-16.]
 23. Патратий М. В. Роль кишечной микробиоты в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019; (3-4): 43-46.
 - [Patraty M. V. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of diseases of the hepatobiliary system // Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2019; (3-4): 43-46.]
 24. Успенский Ю. П., Балукова Е. В., Барышникова Н. В. Стеатогепатит, функциональный запор, дислипидемия: от патогенетической сопряженности к лечению // Профилактическая и клиническая медицина. 2011; 1 (38): 105-111.
 - [Uspenskiy Yu. P., Balukova Ye. V., Baryshnikova N. V. Steatohepatitis, functional constipation, dyslipidemia: from pathogenetic association to treatment // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2011; 1 (38): 105-111.]
 25. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 2: 92-96.
 - [Tkachenko Ye. I., Uspenskiy Yu. P., Belousova L. N. i dr. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2008; 2: 92-96.]
 26. Ляпина М. В., Дороднева Е. Ф., Курмангулов А. А., Петелина Т. И., Валеева Л. Л., Наймушина А. Г. Патогенетические аспекты нарушений метаболизма кишечника и эндотоксемии у лиц высокого кардиометаболического риска // Медицинская наука и образование Урала. 2021; 4: 25-33. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-4-25-33.
 - [Lyapina M. V., Dorodnaya Ye. F., Kurmangulov A. A., Petelina T. I., Valeyeva L. L., Naymushina A. G. Pathogenetic aspects of intestinal metabolome disorders and endotoxemia in patients with high cardiometabolic risk // Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2021; 4: 25-33. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-4-25-33.]
 27. Pecora P., Suraci C., Antonelli M. et al. Constipation and obesity: a statistical analysis // Boll Soc Ital Biol Sper. 1981; 57: 2384-2388.
 28. Ливзан М. Слабительные средства в терапии синдрома запора, ассоциированного с ожирением // Врач. 2010; 10: 6-8.
 - [Livzan M. Laxatives in the treatment of constipation syndrome associated with obesity // Vrach. 2010; 10: 6-8.]
 29. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Издательство Медицинское информационное агентство, 2011. 220 с.
 - [Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Korneyeva O. N. Clinical variants of the metabolic syndrome. M.: Izdatel'stvo Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo, 2011. P. 220.]
 30. Pourhoseingholi M. A., Kaboli S. A., Pourhoseingholi A., et al. Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran // J. Gastrointest Liver Dis. 2009; 18: 151-155.
 31. Успенский Ю. П., Барышникова Н. В., Ниязов Р. М., Кизимова О. А. Нарушения циркадианных ритмов дефекации у пациентов с ожирением // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 199 (3): 68-73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-68-73.
 - [Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V., Niyazov R. M., Kizimova O. A. Disorders of circadian rhythms of defecation in patients with obesity // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022; 199 (3): 68-73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-68-73.]
 32. Sumida K., Molnar M. Z., Potukuchi P. K., et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events // Atherosclerosis. 2019; 281: 114-120. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021.
 33. Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Голованова Е. В., Ардатская М. Д. и соавт. Запоры у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 175 (3): 10-33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33.
 - [Lazebnik L. B., Turkina S. V., Golovanova Ye. V., Ardat-skaya M. D. i soavt. Constipation in adults // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 175 (3): 10-33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33.]
 34. Лазебник Л. Б., Левченко С. В. Запор: что должен знать врач общей практики? // Терапия. 2015; 2.
 - [Lazebnik L. B., Levchenko S. V. Constipation: what should a general practitioner know? // Terapiya. 2015; 2.]
 35. Шемеровский К. А., Федорец В. Н., Селиверстов П. В., Бакаева С. Р. Синдром колоректальной брадикардии как предиктор метаболического синдрома // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 183 (11): 44-50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-44-50.
 - [Shemerovskiy K. A., Fedorets V. N., Seliverstov P. V., Bakayeva S. R. Colorectal bradyarrhythmia syndrome as a predictor of metabolic syndrome // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 183 (11): 44-50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-44-50.]
 36. Ардатская М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета // РМЖ. 2020; 12: 24-29.
 - [Ardatskaya M. D. The role of dietary fiber in the correction of microbiota disorders and the maintenance of immunity // RMJ. 2020; 12: 24-29.]
 37. Комиссаренко И. А., Левченко С. В., Сильвестрова С. Ю., Косачева Т. А., Носкова К. К. Многоцелевая монотерапия псиллиумом больных дивертикулярной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 3: 62-67.
 - [Komissarenko I. A., Levchenko S. V., Sil'vestrova S. Yu., Kosacheva T. A., Noskova K. K. Multipurpose psyllium monotherapy in patients with diverticular disease // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012; 3: 62-67.]
 38. Комиссаренко И. А., Левченко С. В., Гудкова Р. Б., Сильвестрова С. Ю. Эффекты длительного применения псиллиума при лечении больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки // КПГГ. 2014; 3: 29-36.
 - [Komissarenko I. A., Levchenko S. V., Gudkova R. B., Sil'vestrova S. Yu. Effects of long-term use of psyllium in the treatment of patients with diverticular disease of the colon // KPGG. 2014; 3: 29-36.]

39. Ардатская М. Д. Клиническое применение пищевых волокон: метод. пособие. М.: 4ТЕ Арт, 2010. 48 с.
[Ardatskaya M. D. Clinical application of food fibers: method allowance. M.: 4TE Art, 2010. p 48]
40. Wang Z. Q., Zuberi A. R., Zhang X. H., et al. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet // *Metabolism*. 2007; 56 (12): 1635-1642.
41. Левченко С., Комиссаренко И. А. Псиллиум в качестве гиполлипидемического средства: результаты многоцентрового исследования // *Врач*. 2018; 1 (29): 16-24.
[Levchenko S., Komissarenko I. A. Psyllium as a lipid-lowering agent: results of a multicenter study. // *Vrach*. 2018; 1 (29): 16-24.]
42. Левченко С., Комиссаренко И. А. Оценка гиполлипидемического действия псиллиума у гастроэнтерологических больных с нарушением липидного обмена // *Терапия*. 2018; 2: 56-64.
[Levchenko S., Komissarenko I. A. Evaluation of the hypolipidemic effect of psyllium in gastroenterological patients with lipid metabolism disorder // *Terapiya*. 2018; 2: 56-64.]
43. Gibb R. D., McRorie Jr. J. W., Russell D. A. et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a metaanalysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102: 1604-1614. DOI: 10.3945/ajcn.115.106989.
44. Онучина Е. В. Новый взгляд на пищевые волокна при метаболическом синдроме // *Терапевтический архив*. 2018; 4: 85-90.
[Onuchina Ye. V. A new look at dietary fiber in metabolic syndrome // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 4: 85-90.]
45. Пьяных О. П. Роль псиллиума в лечении метаболического синдрома // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020; 1 (9): 87-91. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-87-91.
[Pyanykh O. P. The role of psyllium in the treatment of metabolic syndrome // *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020; 1 (9): 87-91. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-87-91.]
46. Новикова В. П., Алешина Е. И., Комиссарова М. Ю. Состояние толстой кишки при ожирении // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015; 57 (4): 42-49.
[Novikova V. P., Alezhina Ye. I., Komissarova M. Yu. The state of the colon in obesity // *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2015; 57 (4): 42-49.]
47. Погодина А. В., Романица А. И., Рычкова Л. В. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? // *Ожирение и метаболизм*. 2021; 2 (18): 132-141. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12706>.
[Pogodina A. V., Romanitsa A. I., Rychkova L. V. Obesity and functional bowel diseases: is there a link? // *Ozhireniye i metabolizm*. 2021; 2 (18): 132-141. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12706>.]
48. Eslick G. D., Talley N. J. Prevalence and relationship between gastrointestinal symptoms among individuals of different body mass index: A population-based study // *Obes Res Clin Pract*. 2016; 10 (2): 143-150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.05.018>.
49. Talley N. J., Quan C., Jones M. P., Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort // *Neurogastroenterol Motil*. 2004; 4: 413-419. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x>.
50. Ballou S., Singh P., Rangan V., et al. Obesity is associated with significantly increased risk for diarrhoea after controlling for demographic, dietary and medical factors: a cross-sectional analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey // *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 50 (9): 1019-1024. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15500>.
51. Singh P., Mitsuhashi S., Ballou S., et al. Demographic and Dietary Associations of Chronic Diarrhea in a Representative Sample of Adults in the United States // *Am J Gastroenterol*. 2018; 113 (4): 593-600. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.24>.
52. Ciccocioppo R., De Giorgio R. Letter: diarrhoea in obese patients – a new nosographic entity? // *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51 (3): 405-405. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15613>.
53. Тихонова Е. П., Кузьмина Т. Ю., Миноранская Е. И., Миноранская Н. С. Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол*. 2011; 4: 36-39.
[Tikhonova Ye. P., Kuz'mina T. Yu., Minoranskaya Ye. I., Minoranskaya N. S. Experience with Mukofalk® in the treatment of salmonellosis // *Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol*. 2011; 4: 36-39.]
54. Hayden U. L., McGuirk S. M., West S. E., Carey H. V. Psyllium improves fecal consistency and prevents enhanced secretory responses in jejunal tissues of piglets infected with ETEC // *Dig. Dis. Sci*. 1998; 11 (43): 2536-2541.
55. Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 2: 35-39.
[Polevaya Ye. V., Vakhitov T. Ya., Sitkin S. I. Enterosorption properties of psyllium (Mukofalk®) and possible mechanisms of its action in intestinal infections // *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 2: 35-39.]

Сведения об авторах:

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации;
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1;
komisarenko@mail.ru

Левченко Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации;
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1;
sv_levchenko@list.ru

Information about the authors:

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia;
komisarenko@mail.ru

Svetlana V. Levchenko, MD, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia;
sv_levchenko@list.ru

Поступила/Received 08.08.2022

Принята в печать/Accepted 10.08.2022

Показатели состояния железа в пуповинной крови недоношенных, рожденных по технологии ЭКО

Н. П. Проватар¹, ORCID: 0000-0001-5555-8157, provatarnatalia@gmail.com

Е. И. Каширская¹, ORCID: 0000-0002-4271-543X, kmn2001@mail.ru

В. Н. Кузьмин², ORCID: 0000-0003-4022-9814, vnkuzmin@rambler.ru

А. А. Николаев¹, ORCID: 0000-0001-6607-430X, chimnik@mail.ru

И. И. Ерачин³, erachin-ivan@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области Александрово-Марининская областная клиническая больница; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 2

Резюме. Жизненно важно поддержание обмена железа в строгих рамках. Как недостаток, так и избыток этого металла в организме проявляется многочисленными патологиями. Представляет интерес сравнение метаболизма железа у недоношенных, рожденных двумя способами — по технологии экстракорпорального оплодотворения и после традиционного зачатия, так как такие исследования проводятся впервые и могут способствовать повышению качества выхаживания таких детей. Целью работы было провести сравнительное исследование показателей обмена железа и, в частности, сывороточного рецептора трансферрина (sTfR), ферритина, ферритинового индекса (sTfR/logFer) и других показателей у детей, рожденных по технологии экстракорпорального оплодотворения и после традиционного зачатия. Для этого были исследованы основные показатели гемограммы и основные показатели феррокинетики. Не обнаружено достоверных различий в показателях обмена железа у доношенных после традиционного зачатия и в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения. У недоношенных, рожденных в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения, уровень гемоглобина составил $13,35 \pm 0,55$ г/дл, сывороточного железа — $16,16 \pm 0,97$ мкмоль/л, ферритина — $128,64 \pm 11,22$ мкг/л, растворимого рецептора трансферрина — $10,34 \pm 0,57$ мг/л, насыщение трансферрина железом — $52,14 \pm 3,27\%$, ферритиновый индекс — $4,98 \pm 0,1$. Согласно полученным данным недоношенные из группы экстракорпорального оплодотворения имели достоверные различия с рожденными в результате традиционного зачатия по четырем показателям. 1. Уровень ферритина у этих детей достоверно ниже. 2. Ферритиновый индекс достоверно выше, чем у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, того же гестационного возраста. 3. Уровень растворимого рецептора трансферрина достоверно выше, чем у недоношенных, рожденных путем традиционного зачатия того же гестационного возраста. 4. Процент насыщения трансферрина железом у недоношенных после экстракорпорального оплодотворения не отличается от такового у здоровых доношенных в отличие от недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, у которых этот процент достоверно ниже.

Ключевые слова: недоношенные дети, технология экстракорпорального оплодотворения, ЭКО, обмен железа.

Для цитирования: Проватар Н. П., Каширская Е. И., Кузьмин В. Н., Николаев А. А., Ерачин И. И. Показатели состояния железа в пуповинной крови недоношенных, рожденных по технологии ЭКО // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 71-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.011

Iron indicators in the umbilical blood of premature children born using IVF technology

Nataliya. P. Provatar¹, ORCID: 0000-0001-5555-8157, provatarnatalia@gmail.com

Elena I. Kashirskaya¹, ORCID: 0000-0002-4271-543X, kmn2001@mail.ru

Vladimir N. Kuz'min², ORCID: 0000-0003-4022-9814, vnkuzmin@rambler.ru

Aleksandr A. Nikolaev¹, ORCID: 0000-0001-6607-430H, chimnik@mail.ru

Ivan I. Erachin³, erachin-ivan@mail.ru

¹ 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

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia

Abstract. It is vital to maintain iron metabolism within strict limits. Both the deficiency and excess of this metal in the body is manifested by numerous pathologies. Of interest is the comparison of iron metabolism in premature infants born using in vitro fertilization technology and premature infants born after conventional conception, because such studies are being conducted for the first time and may contribute to improving the quality of care for such children. The purpose of the study is to conduct a comparative study of iron metabolism indicators, in particular, serum transferrin receptor (sTfR), ferritin, ferritin index (sTfR/logFer) and others in children born using IVF technology and children born after traditional conception. The main indicators of the hemogram and the main indicators of ferrokinetics have been studied. There were no significant differences in iron metabolism in full-term after traditional conception and as a result of the in vitro fertilization procedure. In premature infants born as a result of the IVF procedure, the hemoglobin level was 13.35 ± 0.55 g/dl, and the serum iron level was 16.16 ± 0.97 μ mol/l, ferritin level 128.64 ± 11.22 μ g/l, level of soluble transferrin receptor 10.34 ± 0.57 mg/l, transferrin iron saturation $52.14 \pm 3.27\%$, ferritin index 4.98 ± 0.1 . According to the data obtained, premature babies born through the in vitro fertilization procedure had significant differences with premature babies born as a result of traditional conception in four indicators. 1. The level of ferritin in these children is significantly lower. 2. The ferritin index is significantly higher than in premature babies born as a result of traditional conception of the same gestational age. 3. the level of soluble transferrin receptor is significantly higher than in preterm infants born as a result of traditional conception of the same gestational age. 4. The percentage of transferrin saturation with iron in preterm infants born under the in vitro fertilization procedure does not differ from the percentage of transferrin saturation with iron in full-term healthy children, in contrast to premature children born as a result of traditional conception, in which this percentage is significantly lower.

Keywords: premature babies, in vitro fertilization, IVF technology, iron metabolism.

For citation: Provatar N. P., Kashirskaya E. I., Kuzmin V. N., Nikolaev A. A., Erachin I. I. Iron indicators in the umbilical blood of premature children born using IVF technology // *Lechaschi Vrach.* 2022; 7-8 (25): 71-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.011

Железо — важный микроэлемент, поддерживающий рост клеток и основные функции организма. Однако жизненно важным является поддержание обмена этого металла в строгих рамках. Как известно, недостаток железа проявляется многочисленными патологиями. Менее известно, что перегрузка железом вызывает образование свободных радикалов, перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и белков, что приводит к канцерогенезу и ферроптозу. Эти обстоятельства делают манипулирование гомеостазом железа важным подходом для лечения ряда патологий [1]. Аномальное накопление железа в мозге обнаружено при различных нейродегенеративных заболеваниях, но вклад перегрузки железом в патологию остается неясным [2].

В 2012 г. Брент Р. Стоквелл описал уникальную форму гибели клеток, которая возникает в результате железозависимого накопления летальных количеств активных форм кислорода и перекисей липидов, и назвал ее ферроптозом [3]. Большая часть железа плода передается к нему от матери в течение третьего триместра беременности. Этот перенос прерывается преждевременными родами, в результате чего запасы железа при рождении пропорциональны массе тела на этот момент [4]. Несмотря на низкие запасы железа при рождении, скорость роста глубоко недоношенных максимальна в возрасте 28–38 недель, что отражает особенно высокую потребность в железе в этот период [5]. Риск дефицита железа у недоношенных еще больше увеличивается из-за частых некомпенсированных ятрогенных потерь [5]. Быстрое развитие технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) привело к необходимости исследовать особенности патологии детей, рожденных с помощью ЭКО [6]. Особый интерес представляет сравнение метаболизма недоношенных, появившихся на свет с использованием вспомогательных репродуктивных технологий и после традиционного зачатия, так как подобные исследования проводятся впервые и могут способствовать повышению качества выхаживания таких детей.

Целью данной работы было провести сравнительное исследование показателей обмена железа, в частности сывороточно-

го рецептора трансферрина (sTfR), ферритина, ферритинового индекса (sTfR/log Fer) и других составляющих, у детей, рожденных по технологии ЭКО и после традиционного зачатия.

Материалы и методы исследования

Для изучения состояния обмена железа у новорожденных в зависимости от гестационного возраста (ГВ) была исследована пуповинная кровь 28 детей ГВ 26–36 недель, рожденных по технологии ЭКО, и 27 недоношенных того же ГВ, рожденных после традиционного зачатия, а также 38 доношенных новорожденных ГВ 38–42 недели (20 после традиционного зачатия и 18 после ЭКО). Исследованы основные показатели гемограммы, основные показатели феррокинетики, а именно:

- **Сывороточное железо.** Белки сыворотки осаждали с помощью трихлоруксусной кислоты (20%) и отделяли центрифугированием. Железо в надосадочной жидкости оценивали колориметрически с использованием 2,2'-дипиридила; считывание оптической плотности при 525 нм производили на спектрофотометре UV-V (UV-VIS PB 2201). Количество присутствующего железа считывалось по ранее построенной стандартной кривой.

- **Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС).** К 1,0 мл сыворотки добавляли 0,1 мл цитрата железа (III)-аммония, содержащего 5 мкг железа, а через 10 минут — 0,5 г ионообменной смолы Amberlite I.R.A. 410. Далее добавляли веронал-медиальный буфер (pH = 7,5) и центрифугировали. В 4 мл супернатанта добавляли 2,2'-дипиридил и считывали оптическую плотность при 525 нм.

- **Концентрацию ферритина и растворимого рецептора трансферрина** определяли методом количественного иммуноферментного анализа (Monobind Inc., США) [7].

- **Расчет ферритинового индекса** производили по формуле $sTfR/\log_{10}Fer$, где sTfR — растворимый рецептор трансферрина (мг/л), Fer — ферритин (нг/мл) [7].

- **Насыщение трансферрина (TS, %)** представляет собой процентное содержание трансферрина, связанного с ионами железа, рассчитывается путем деления концентрации сывороточного железа на ОЖСС и умножения результата на 100 [7].

• **Соотношение протопорфирина цинка/гем (ZnPP/H)** анализировали в цельной крови после промывки фосфатно-солевым буфером с использованием гематофлуориметра AVIV ZPP, модель 206D (AVIV Biomedical, Lakewood, NJ, USA) [8]. Кровь немедленно тестировали на гемоглобин с помощью автоматического счетчика Культера и на ZPP с помощью гематофлуориметра, модель ZP206 (AVIV Biomedical, Лейквуд). Значения ZPP были измерены как мкг/дл и преобразованы в мкмоль/моль гема (отношение ZPP/H) путем расчета по следующему уравнению [8]: $ZPP/H \text{ ratio} = \mu\text{mol of ZPP} = \mu\text{g of ZPP mol of heme g of Hgb} \times 25,8$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Различия между выборками считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Прежде чем описывать и обсуждать отдельные показатели обмена железа у доношенных и недоношенных детей, сообщаем, что нами не обнаружено достоверных различий (табл. 1) в показателях обмена железа у доношенных после традиционного зачатия и в результате процедуры ЭКО. Поэтому далее в тексте мы используем термин доношенные без указания способа зачатия.

• **Гемоглобин.** Данные о концентрации гемоглобина (Hb) в пуповинной крови в зависимости от ГВ представлены в табл. 1. Мы наблюдали тенденцию к более высоким уровням гемоглобина с увеличением срока гестации. По нашим данным, уровень Hb у недоношенных детей после процедуры ЭКО составил $13,35 \pm 0,55$ г/дл. Уровень Hb у недоношенных после традиционного зачатия составил $14,42 \pm 0,62$ г/дл. У доношенных после традиционного зачатия уровень Hb составил $16,33 \pm 0,71$ г/дл. У доношенных, рожденных в результате процедуры ЭКО, уровень Hb составил $17,03 \pm 0,82$ г/дл.

Расчет достоверности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных, независимо от способа зачатия, различия в уровне гемоглобина достоверно ниже, чем у доношенных (p1, p2). Достоверных различий в уровне гемоглобина у доношенных после ЭКО и в результате традиционного зачатия нет. Также нет достоверных различий в уровне гемоглобина у недоношенных, рожденных в результате ЭКО и традиционного зачатия. Эти данные совпадают с результатами, полученными другими исследователями [9]. Информации об уровне Hb у недоношенных, появившихся на свет после процедуры ЭКО, в доступной литературе не обнаружено.

• **Сывороточное железо.** Данные о концентрации сывороточного железа в пуповинной крови в зависимости от ГВ и вида зачатия представлены в табл. 1. По нашим данным, уровень сывороточного железа у недоношенных из группы ЭКО составляет $16,16 \pm 0,97$ мкмоль/л. Уровень сывороточного железа у недоношенных после традиционного зачатия составляет $15,84 \pm 0,85$ мкмоль/л. У доношенных этот показатель составляет $26,09 \pm 0,68$ мкмоль/л. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, как и у недоношенных из группы ЭКО, уровень сывороточного железа достоверно ниже (p1, p2). Достоверных различий в уровне сывороточного железа у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия и после ЭКО, не обнаружено. Полученные нами результаты совпадают с данными других исследователей [9], доказавших корреляцию уровня сывороточного железа в пуповинной крови с ГВ.

• **Ферритин.** По нашим данным (табл. 1), уровень ферритина у недоношенных из группы ЭКО составил $126,64 \pm 9,22$ мкг/л, а в группе традиционного зачатия равнялся $149,13 \pm 5,21$ мкг/л.

У доношенных этот показатель был $175,73 \pm 11,63$ мкг/л. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных, рожденных в результате ЭКО, уровень ферритина достоверно ниже, чем у доношенных (p1). А у недоношенных из группы традиционного зачатия уровень ферритина ниже, чем у доношенных, но эти различия не носят достоверный характер (p2). Наши данные в целом совпадают с результатами, полученными другими исследователями [9]. Концентрация ферритина в сыворотке крови увеличивалась со сроком беременности, но была выше по сравнению с уровнями у взрослых. Однако некоторые авторы указывают на значительную вариабельность уровня ферритина у недоношенных, объясняя это многофакторностью причин нарушения метаболизма железа. В исследованиях данных авторов, как и в нашем случае, уровень ферритина в пуповинной крови недоношенных (29-36 недель) был недостоверно ниже, чем у доношенных [10]. Специальных исследований уровня ферритина у недоношенных, рожденных в результате ЭКО, в литературе нами не обнаружено.

• **Растворимый рецептор трансферрина.** Данные о концентрации растворимого рецептора трансферрина (sTfR) в пуповинной крови в зависимости от ГВ и способа зачатия представлены в табл. 1. По нашим данным, уровень sTfR у недоношенных в группе ЭКО составляет $10,34 \pm 0,57$ мг/л, в группе рожденных в результате традиционного зачатия — $8,87 \pm 0,44$ мг/л, а у доношенных — $7,91 \pm 0,28$ мг/л. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных, появившихся на свет после традиционного зачатия, различия в уровне растворимого рецептора трансферрина не достоверны и носят случайный характер (p2), а у недоношенных после ЭКО уровень растворимого рецептора трансферрина достоверно выше (p1). Соответственно отмечается достоверное различие между уровнем sTfR у недоношенных в группах ЭКО и традиционного зачатия ($p = 0,028431$). Отметим, что у взрослых уровень sTfR колеблется в пределах 1-2,7 мг/л [10]. В мировой литературе не сложилось единого мнения об уровне sTfR у недоношенных детей. S. Mesman и соавт. [11] не обнаружили связи между ГВ и концентрацией sTfR. С помощью диаграммы рассеяния S. Banerjee и соавт. [12] показали, что увеличение срока беременности было связано со снижением уровня sTfR, а Нау и соавт. [13] продемонстрировали положительную корреляцию между sTfR и ГВ. Единственное, в чем сходятся все исследования: значения sTfR в пуповинной крови были выше, чем у взрослых. Данных об уровне sTfR у недоношенных, рожденных в результате ЭКО, в доступной литературе не обнаружено.

• **Ферритиновый индекс (sTfR/log10 ферритин).** Полученные данные свидетельствуют о том, что ферритиновый индекс в пуповинной крови незначительно снижается с ВГ. У доношенных ферритиновый индекс составил $3,72 \pm 0,28$ мг/л, у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, — $4,23 \pm 0,24$ мг/л, а после ЭКО — $4,98 \pm 0,1$ мг/л. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным детям показывает, что у недоношенных в группе традиционного зачатия различия ферритинового индекса не достоверны и носят случайный характер (p2), а в группе ЭКО данный индекс достоверно выше (p1). Соответственно, отмечается достоверное различие между ферритиновым индексом у недоношенных в группах ЭКО и традиционного зачатия ($p = 0,036511$).

• **Насыщение трансферрина.** Данные о гестационных возрастных значениях насыщения трансферрина (TS) пуповинной крови показаны в табл. 1. Значения TS увеличивались с ГВ и были выше по сравнению с уровнями у взрослых

Таблица 1

Показатели обмена железа у недоношенных детей [таблица составлена авторами] / Indicators of iron metabolism in premature babies [table compiled by the authors]

Показатели обмена железа	Недоношенные (29-36 недель), ЭКО	Недоношенные (29-36 недель)	Доношенные (37-42 недели)	Доношенные (37-42 недели), ЭКО	p1*	p2**
Гемоглобин, г/дл	13,35 ± 0,55	14,42 ± 0,62	16,33 ± 0,71	17,03 ± 0,82	0,002203	0,047422
Железо, мкмоль/л	16,16 ± 0,97	15,84 ± 0,85	26,09 ± 0,68	25,24 ± 0,5	0,000001	0,006659
ОЖСС, мкмоль/л	31,0 ± 0,36	36,0 ± 0,19	42,0 ± 0,26	41,2 ± 0,34	0,000444	
Ферритин, мкг/л	126,64 ± 9,22	149,13 ± 5,21	175,73 ± 11,63	177,04 ± 11,21	0,005090	0,057026
Растворимый рецептор трансферрина, мг/л	10,34 ± 0,57	8,87 ± 0,44	7,91 ± 0,28	7,82 ± 0,31	0,000330	0,070314
Индекс ферритина, sTfR/log10Fer	4,98 ± 0,1	4,23 ± 0,24	3,72 ± 0,28	4,03 ± 0,36	0,000083	0,17208
Насыщение трансферрина, % (Жсыв/ОЖСС) × 100%	52,14 ± 3,27	44,34 ± 1,93	61,18 ± 4,11	61,77 ± 5,3	0,090735	0,011188
Соотношение «протопорфирин цинка/гем», мкмоль/моль	102,1 ± 1,62	91,06 ± 0,96	79,99 ± 2,77	81,23 ± 6,1	0,000005	0,000560

Примечание. * p1 — достоверность различий показателей недоношенных, рожденных в результате ЭКО, и доношенных детей; ** p2 — достоверность различий показателей недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, и доношенных; *** — между показателями обмена железа доношенных, рожденных в результате ЭКО и после традиционного зачатия, достоверных различий нет.

на 16-45%. У доношенных насыщение трансферрина составило $61,18 \pm 4,11\%$, у недоношенных в группе традиционного зачатия — $44,34 \pm 1,93\%$. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным детям показывает, что у недоношенных, рожденных после традиционного зачатия, различия насыщения трансферрина достоверно ниже (p2), а у недоношенных, появившихся на свет в результате ЭКО, уровень насыщения трансферрина составил $52,14 \pm 3,27\%$ и не имеет достоверных различий с доношенными (p1). Соответственно, отмечается достоверное различие между TS у недоношенных в группах ЭКО и традиционного зачатия ($p = 0,044720$).

• **Соотношение протопорфирин цинка/гем.** Отношение ZnPP/H является недостаточно используемым, но чувствительным показателем железодефицитного эритропоэза. Уровень протопорфирина цинка отражает неполное включение железа в протопорфирин, поскольку цинк заменяет железо при ограничении его поступления. Отношение ZnPP/H более чувствительно, чем показатели гемоглобина или ферритина плазмы, при диагностике железодефицитного эритропоэза у взрослых и детей. Отношение ZnPP/H также используется для мониторинга терапии железом. Lott и соавт. [14] сообщают, что соотношения ZnPP/H в пуповинной крови обратно пропорциональны сроку беременности и отражают различный статус железа у плода. Это совпадает с нашими данными (табл. 1). Отношение ZnPP/H у недоношенных из группы ЭКО составило $102,1 \pm 1,62$ мкмоль/моль, у недоношенных в группе традиционного зачатия — $91,06 \pm 0,96$ мкмоль/моль, а у доношенных — $79,99 \pm 2,77$ мкмоль/моль. Расчет достовер-

ности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных (группа ЭКО) отношение ZnPP/H достоверно выше, чем у доношенных (p1), как и у недоношенных из группы традиционного зачатия (p2).

Соответственно, различие отношения ZnPP/H у недоношенных из групп ЭКО и традиционного зачатия не носит достоверный характер ($p = 0,072548$).

Заключение

Оценивая полученные результаты, следует сравнить наши данные относительно показателей обмена железа у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, с данными литературы. По всем изученным показателям результаты, представленные в табл. 1, соответствуют интервальным критериям, приведенным в многочисленных исследованиях [9]. Таким образом, следует признать, что использованные нами методы оценки обмена железа у недоношенных соответствуют современному методическому уровню. На этом основании мы можем достоверно оценивать различия в обмене железа у недоношенных, рожденных в результате ЭКО и традиционного зачатия. Согласно данным, приведенным в табл. 2, эти две группы детей имели достоверные различия по четырем показателям. Во-первых, уровень ферритина у недоношенных из группы ЭКО достоверно ниже, чем у детей из группы традиционного зачатия того же ГВ.

Во-вторых, ферритиновый индекс достоверно выше, чем у недоношенных, рожденных после традиционного зачатия того же ГВ. Кстати, по этому показателю недоношенные

Таблица 2

Характерные различия показателей обмена железа у недоношенных из групп ЭКО и рожденных в результате традиционного зачатия [таблица составлена авторами] / Characteristic differences in iron metabolism in preterm infants from the IVF and birth conception groups [table compiled by the authors]

	Ферритин, кг	Индекс ферритина, sTfR/log10Fer	Растворимый рецептор трансферрина, мг/л	Насыщение трансферрина, % (Жсыв/ОЖСС) × 100%
Недоношенные (29-36 недель), КО	126,64 ± 9,22	4,98 ± 0,1	10,34 ± 0,57	52,14 ± 3,27
Недоношенные (29-36 недель)	149,13 ± 5,21	4,23 ± 0,21	8,87 ± 0,44	44,34 ± 1,93
Достоверность различий (p)	0,038296	0,002143	0,046103	0,044720

из группы традиционного зачатия не имеют достоверных различий с доношенными детьми.

В-третьих, уровень растворимого рецептора трансферрина у недоношенных, рожденных после ЭКО, достоверно выше, чем у недоношенных, зачатых обычным путем, того же ГВ и у доношенных детей.

В-четвертых, процент насыщения трансферрина железом у недоношенных в группе ЭКО не отличается от данного показателя у доношенных здоровых детей, в отличие от недоношенных в группе традиционного зачатия, у которых этот процент достоверно ниже.

Комплексно оценивая наблюдаемые различия, можно предположить, что у недоношенных детей, рожденных в результате ЭКО, нарушения обмена железа идут по пути индуцирования ферроптоза. Известно, что растворимый рецептор трансферрина sTfR [15] является основным регулятором поглощения железа клетками. После связывания с трансферрином, нагруженным железом, sTfR заключается в покрытые клатрином эндоцитарные пузырьки и поглощаются клетками. Затем железо высвобождается и апотрансферрин и его рецептор сортируются аппаратом Гольджи и транспортируются обратно на поверхность клетки.

Ключевая роль sTfR подтверждается и показанным нами высоким процентом насыщения трансферрина железом и высоким ферритиновым индексом. В совокупности это приводит к накоплению железа внутри клеток и, как следствие, повышенной продукции активных форм кислорода и далее перекисей липидов. Накопление железа в клетках является важным, но недостаточным фактором инициации ферроптоза. Другой пусковой механизм этого процесса — ингибирование поглощения цистеина или инактивация фермента репарации липидов глутатионпероксидазы 4 (GPX4) — нами не исследовался в этой работе. Однако косвенным свидетельством наличия ферроптоза в клетках недоношенных, рожденных после ЭКО, является значительно более частая встречаемость у них нейродегенеративных заболеваний [16], обусловленных, по-видимому, в том числе и ферроптозом клеток головного мозга. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Wang Y., Yu L., Ding J., Chen Y. Iron Metabolism in Cancer // *Int J Mol Sci.* 2018; 27 (20): 95-107. DOI: 10.3390/ijms20010095.
 2. Rouault T. A. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases // *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14 (8): 551-564. DOI: 10.1038/nrn3453.
 3. Dixon S. J., Lemberg K. M., Lamprecht M. R., Skouta R., Zaitsev E. M., Gleason C. E., Patel D. N., Bauer A. J. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell.* 2012; 149 (5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
 4. Haga P. Plasma ferritin concentrations in preterm infants in cord blood and during the early anaemia of prematurity // *Acta Paediatr Scand.* 1980; 69 (3): 637-641. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07335.x.
 5. Niklasson, Engstrom A. E., Hard A., Wikland K., Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study // *Pediatr Res.* 2003; 54 (3): 899-905. DOI: 10.1203/01.PDR.0000091287.38691.EF.
 6. Bergh C., Wennerholm U.-B. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology // *Ups J Med Sci.* 2020; 125 (2): 152-157. DOI: 10.1080/03009734.2020.1729904.
 7. Chen C. M., Mu S. C., Shih C. K., Chen Y. L., Tsai L. Y., Kuo Y. T., Cheong I. M., Chang M. L., Chen Y. C. Iron Status of Infants in the First Year of Life in Northern Taiwan // *Nutrients.* 2020; 12 (1): 139-151. DOI: 10.3390/nu12010139.
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Проватар Наталья Петровна, аспирант кафедры неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; provatarnatalia@gmail.com

Каширская Елена Игоревна, д.м.н., заведующая кафедрой неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; kmn2001@mail.ru

Кузьмин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель центра перинатальных инфекций, кафедра репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; vnkuzmin@rambler.ru

Николаев Александр Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; chimnik@mail.ru

Ерачин Иван Иванович, главный специалист по неонатологической помощи, анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области Александро-Мариинская областная клиническая больница; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 2; erachin-ivan@mail.ru

Information about the authors:

Natalia P. Provatar, PhD student of the Department of Neonatology at 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; provatarnatalia@gmail.com

Elena I. Kashirskaya, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neonatology at 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 kmn2001@mail.ru

Vladimir N. Kuzmin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Perinatal Infections, Department of Reproductive Medicine and Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; vnkuzmin@rambler.ru

Aleksandr A. Nikolaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemistry at 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; chimnik@mail.ru

Ivan I. Erachin, chief specialist in neonatological care, anesthesiologist-resuscitator at the State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia; erachin-ivan@mail.ru

Поступила/Received 16.06.2022

Принята в печать/Accepted 20.06.2022

Анализ структуры паллиативной патологии у детей Воронежской области в 2021 году

Ю. Ю. Разуваева, ORCID: 0000-0003-2410-4544, y.y.razuvayeva@vrngmu.ru

В. С. Леднёва, ORCID: 0000-0002-8819-3382, lvsmmed@yandex.ru

Л. В. Ульянова, ORCID: 0000-0002-8345-7668, lusha8722@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме. В настоящее время паллиативная помощь детям представляет собой уникальную службу, развивающуюся отдельно от соответствующей структуры для взрослых. Она направлена на улучшение качества жизни ребенка с тяжелыми хроническими заболеваниями, при которых снижен или отсутствует реабилитационный потенциал. Данное исследование проводилось с целью анализа структуры паллиативной патологии у детей Воронежской области. Регистр паллиативной патологии может быть использован для накопления, анализа данных, составления отчета о нозологии паллиативной патологии Воронежской области. Были собраны данные из 47 медицинских учреждений Воронежской области, оказывающих медицинскую помощь детям: 15 детских поликлиник Воронежа, Нововоронежа и 32 центральных районных детских больниц. Получена информация о количестве детей, нуждающихся в оказании как стационарной, так и амбулаторной паллиативной медицинской помощи, районе проживания, социальном статусе семьи, основном и сопутствующих диагнозах. Также оценивались способ осуществления питания и дыхания ребенка, необходимость в дополнительной кислородотерапии, искусственной вентиляции легких, психологической и социальной помощи, информация о виде проводимых реабилитационных мероприятий и получаемых ребенком медицинских препаратов. На основании всех этих данных наибольшее число паллиативных пациентов выявлено в Левобережном районе Воронежа. В Воронежской области больше всего пациентов с паллиативной патологией оказалось в Новоусманском муниципальном районе, что можно связать с непосредственной близостью района к городу. По структуре выявляемой паллиативной патологии у детей Воронежской области преобладают неонкологические заболевания, что сопоставимо со статистическими данными по России. Также наиболее часто встречаются приобретенные неврологические заболевания — детский церебральный паралич и врожденные аномалии развития, в частности аномалии развития головного мозга. Онкологические заболевания у детей, по нашим данным, составляют малую долю (4%). В Воронежской области у детей в зависимости от вероятности летального исхода преобладают необратимые, но непрогрессирующие состояния с тяжелой инвалидностью и подверженностью пациента осложнениям, что требует мультидисциплинарного подхода к паллиативной терапии, внедрения новых методов диагностики и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: паллиативная помощь, дети, регистр, паллиативная патология, Воронежская область, педиатрия, детский церебральный паралич, гастростома, трахеостома, онкология.

Для цитирования: Разуваева Ю. Ю., Леднёва В. С., Ульянова Л. В. Анализ структуры паллиативной патологии у детей Воронежской области в 2021 году // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 76-80. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.012

Analysis of the structure of palliative pathology in children of the Voronezh region in 2021

Yuliya Yu. Razuvayeva, ORCID: 0000-0003-2410-4544, y.y.razuvayeva@vrngmu.ru

Vera S. Ledneva, ORCID: 0000-0002-8819-3382, lvsmmed@yandex.ru

Lyudmila V. Ulyanova, ORCID: 0000-0002-8345-7668, lusha8722@yandex.ru

A Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia

Abstract. Palliative care for children is a unique and separately developing service from adult palliative care and is aimed at improving the quality of life of a child with severe chronic diseases in which the rehabilitation potential is reduced or absent. The purpose of this study was to analyze the structure of palliative pathology in children of the Voronezh region. The Palliative Pathology Register can be used to accumulate, analyze data, and compile a report on the nosology of palliative pathology in the Voronezh Region. Data were collected from 47 medical institutions of the Voronezh region providing medical care to children: 15 children's polyclinics in Voronezh and Novovoronezh and 32 central district children's hospitals. Data were obtained on the number of children in need of both inpatient and outpatient palliative care, the area of residence, the social status of the family, the main and concomitant diagnoses. The type of nutrition of the child, the type of breathing of the child, the need for additional oxygen therapy, artificial ventilation, psychological and social assistance, information

about the type of rehabilitation measures and medications received by the child were also evaluated. Based on the data obtained, it was revealed that directly in the districts of the city of Voronezh, the largest number of palliative patients was detected in the Levoberezhny district. In the Voronezh region, the largest number of patients with palliative pathology is located in the Novousmansk district, which can be attributed to the immediate proximity of the district to the city. According to the structure of the detected palliative pathologies, non-oncological diseases prevail in children of the Voronezh region, which is compared with statistical data for Russia. Also, acquired neurological diseases are most common — cerebral palsy and congenital malformations, in particular brain malformations. Oncological diseases in children, according to our data, occupy a small proportion (4%). In the Voronezh Region, depending on the probability of a fatal outcome, irreversible but not progressive conditions with severe disability and the patient's exposure to complications prevail, which requires the organization of a multidisciplinary approach to palliative therapy, the introduction of new diagnostic methods and rehabilitation measures.

Keywords: palliative care, children, registry, palliative pathology, Voronezh region, pediatrics, cerebral palsy, gastrostomy, tracheostomy, oncology.

For citation: Razuvaeva Yu. Yu., Ledneva V. S., Ulianova L. V. Analysis of the structure of palliative pathology in children of the Voronezh region in 2021 // *Lechaschi Vrach*. 2022; 7-8 (25): 76-80. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.012

Паллиативная помощь детям (ППД) представляет собой уникальную службу, развивающуюся отдельно от соответствующей структуры для взрослых. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2002 г. дала определение этому понятию: «Паллиативная медицинская помощь — это подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов (детей и взрослых) и членов их семей, столкнувшихся с проблемой смертельного заболевания, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению и очной оценке возникающих проблем и проведению адекватных лечебных вмешательств (при болевом синдроме и других расстройствах жизнедеятельности), а также оказанию психосоциальной и моральной поддержки» [1].

ППД направлена на улучшение качества жизни ребенка с тяжелыми хроническими заболеваниями, при которых снижен или отсутствует реабилитационный потенциал. Международная сеть ППД (ICPCN) каждый год регистрирует более 8 миллионов детей во всем мире, рожденных с генетическими заболеваниями и врожденными пороками, которые в перспективе будут нуждаться в оказании паллиативной медицинской помощи (ПМП) [2]. В России нуждаются в первичной паллиативной педиатрической помощи 182 089, а в специализированной — 81 950 детей, таким образом, потребность в оказании паллиативной помощи на 10 000 детского населения составляет 68,2 и 30,7 соответственно.

В структуре болезней детей, нуждающихся в оказании паллиативной помощи, в России преобладают неонкологические заболевания (93%), к ним относятся:

- врожденные пороки развития и генетические заболевания — 42%;

- болезни сердечно-сосудистой системы — 23%;

- болезни неонатального периода — 12%;

- другие заболевания — 16%.

Злокачественные новообразования в структуре паллиативной педиатрии составляют 7% [3, 4]. В 2009 г. Европейская ассоциация паллиативной помощи выделила 4 группы пациентов, нуждающихся в ППД:

1. Жизнеугрожающие состояния или заболевания, для которых куративное лечение возможно, но оно может быть неэффективным (злокачественные новообразования, необратимая недостаточность внутренних органов — сердца, почек, печени).

2. Заболевания, при которых длительное интенсивное лечение направлено на продление жизни и позволяет вести нормальную активность, но возможна преждевременная смерть (муковисцидоз, нейродегенеративные заболевания, спинальная мышечная атрофия, ВИЧ/СПИД, некоторые врожденные пороки сердца, глубокая недоношенность).

3. Прогрессирующие состояния без возможностей куративного лечения, терапия которых является паллиативной с момента установления диагноза (мукополисахаридозы, болезнь Баттена).

4. Необратимые, но не прогрессирующие состояния с тяжелой инвалидностью и подверженностью пациента осложнениям (тяжелые формы детского церебрального паралича (ДЦП), генетические нарушения, недоношенность, повреждения головного и/или спинного мозга) [5].

В основе оказания паллиативной помощи детям всех четырех вышеперечисленных групп лежит мультидисциплинарный подход, который направлен на купирование физических симптомов, нарушающих качество жизни

ребенка, и профилактику осложнений неизлечимой болезни.

Целью данного исследования было провести анализ структуры паллиативной патологии у детей Воронежской области.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования собраны данные из 47 медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь детям: 15 детских поликлиник Воронежа и Нововоронежа и 32 центральных районных детских больниц в период с сентября по декабрь 2021 г. Критериями включения в исследование являлись: возраст ребенка от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, нуждаемость в оказании стационарной или амбулаторной паллиативной помощи. Получены данные о количестве детей, нуждающихся в оказании как стационарной, так и амбулаторной ПМП, районе проживания, социальном статусе семьи, основном и сопутствующих диагнозах, которые кодировались по МКБ-10.

Также оценивался способ осуществления питания (самостоятельное, зондовое или через гастростому) и дыхания ребенка (самостоятельное, трахеостома или аппаратная искусственная вентиляция легких — ИВЛ), необходимость в дополнительной кислородотерапии, ИВЛ, потребности в психологической и социальной помощи, информация о виде проводимых реабилитационных мероприятий и получаемых ребенком медицинских препаратов. Все собранные данные были обезличены, на их основании был создан регистр паллиативной патологии детей Воронежской области, оформлен акт внедрения регистра в лечебный процесс в БУЗ ВО ОДКБ № 2, отделение паллиативной помощи, получено свидетельство о регистрации

Таблица

Структура детей Воронежской области, нуждающихся в оказании паллиативной помощи по районам [таблица составлена авторами] / The structure of children of the Voronezh region in need of palliative care by district [table compiled by the authors]

Район	Количество детей	% от общего числа	Район	Количество детей	% от общего числа
Аннинский	4	1,1	Острогожский	7	2
Бобровский	9	2,5	Павловский	13	3,7
Богучарский	2	0,6	Панинский	1	0,3
Борисоглебский	14	3,9	Петропавловский	2	0,6
Бутурлиновский	8	2,2	Поворинский	3	0,8
Верхнемамонский	1	0,3	Подгоренский	6	1,7
Верхнехавский	4	1,1	Рамонский	10	2,8
Воробьевский	5	1,4	Россошанский	23	6,5
Грибановский	6	1,7	Семилукский	9	2,5
Калачеевский	6	1,7	Таловский	4	1,1
Каменский	3	0,8	Терновский	3	0,8
Кантемировский	9	2,5	Хохольский	9	2,5
Каширский	5	1,4	Эртильский	11	3
Лискинский	16	4,5	Железнодорожный	24	6,7
Нижедевицкий	2	0,6	Коминтерновский	24	6,7
Нововоронеж	3	0,8	Левобережный	36	10,1
Новоусманский	18	5	Ленинский	8	2,2
Новохоперский	12	3,4	Центральный	7	2
Ольховатский	3	0,8	Советский	26	7,3

базы данных. Для анализа собранных данных использовались методы непараметрической статистики.

Результаты исследования

За 2021 г. были собраны сведения о 356 детях Воронежской области, получающих паллиативную помощь. По данным территориального отдела Федеральной службы государственной статистики по Воронежской области численность детского населения составила 410 тысяч, таким образом, распространенность паллиативной патологии среди детей от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней равна 0,87.

Среди детей с паллиативной патологией проживают в Воронеже 35,1%, а в Воронежской области — 64,9%. Распределение детей с паллиативной патологией по районам представлено в табл.

Средний возраст детей, получающих паллиативную помощь, составляет 10 лет [7; 11], при этом девочек — 41%, а мальчиков — 59%. По структуре паллиативных состояний в Воронежской области преобладают неонкологические заболевания, составляющие 96% среди всех патологий. Среди них преобладают приобретенные неврологические заболевания (69,9%), врожденные пороки развития и генетические заболевания (24,1%), другие заболевания — 2%, а на паллиативную онколо-

гическую патологию приходится 4%. Распределение детей по группам паллиативной патологии представлено на рис. 1. При подробном анализе приобретенной неврологической патологии обнаружилось, что эпилепсия как самостоятельное заболевание встречается у 2% детей (1,4% от всей паллиативной патологии), получающих паллиативную помощь, спинальная мышечная атрофия — у 4,8% (3,4% от всей паллиативной патологии). Лидирующие позиции занимают ДЦП и поражения головного мозга вследствие перенесенных травм, инсультов, менингоэнцефалитов — 93,2% (65,2% от всей паллиативной патологии). При этом 106 детей (42,6%) страдают сочетанной коморбидной патологией: ДЦП и эпилепсия. Структура неврологической патологии детей Воронежской области, получающих паллиативную помощь, представлена на рис. 2. В структуре врожденных пороков развития и наследственных заболеваний у детей Воронежской области ведущее место занимают пороки развития головного мозга (микроцефалия, гемиятрофия, гидроцефалия, кисты, энцефаломалия и др.), составляющие 45,3% (10,9% от общего числа паллиативных больных), миодистрофия Дюшенна и другие миодистрофии неуточненные — 22% (5,3% от общего числа).

Болезни обмена достигают 8,1% (2% от общего числа) и распределяются следующим образом: адренолейкодистрофии — 4,6% (1,1% от общего числа паллиативных пациентов), лейциноз — 2,3% (0,6% от общего числа), нейрональный цериоидный липофусциноз — 1,2% (0,3% от общего числа).

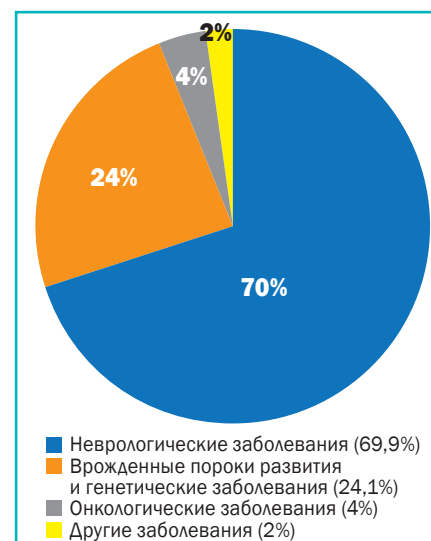


Рис. 1. Структура болезней детей, получающих паллиативную помощь в Воронежской области [составлено авторами] / The structure of diseases of children receiving palliative care in the Voronezh region [compiled by the authors]

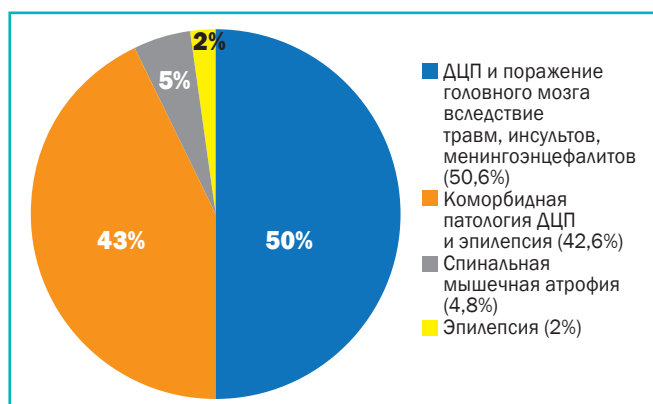


Рис. 2. Структура неврологических болезней детей, получающих паллиативную помощь в Воронежской области [составлено авторами] / The structure of neurological diseases of children receiving palliative care in the Voronezh region [compiled by the authors]

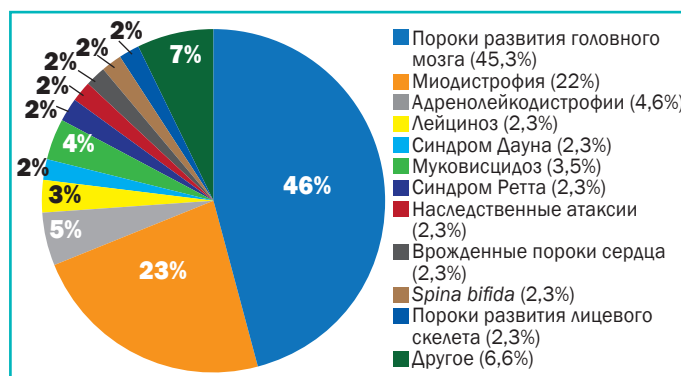


Рис. 3. Структура врожденных пороков развития и наследственных заболеваний у детей, получающих паллиативную помощь в Воронежской области [составлено авторами] / The structure of congenital malformations and hereditary diseases in children receiving palliative care in the Voronezh region [compiled by the authors]

Хромосомных аномалий насчитывается 5,8%, включающих в себя: синдром Дауна — 2,3% (0,6% от общего числа), а синдром Вольфа — Хиршхорна, синдром Патау, синдром Эдвардса — по 1,1% соответственно (по 0,3% от общего числа).

Дети с наследственными заболеваниями, получающие паллиативную помощь в Воронежской области, составляют 7%: на муковисцидоз приходится 3,5% (0,8% от общего числа), на синдром Ретта — 2,3% (0,6% от общего числа) и на синдром Пены — Шокейра 1,1% (0,3% от общего числа). Наследственные атаксии составляют 2,3% (0,6% от общего числа), разделяясь на синдром Луи-Бар и атаксию Фридрейха — по 1,1% соответственно (по 0,3% от общего числа). Другие пороки развития у детей обнаруживаются в 8,1% случаев: по 2,3% (по 0,6% от общего числа паллиативных пациентов) приходится на изолированные врожденные пороки сердца, аномалии развития спинного мозга (*spina bifida*), пороки развития лицевого скелета и 1,1% (0,3%) — на порок развития передней брюшной стенки (гастрошизис). Структура врожденных пороков развития и наследственных заболеваний представлена на рис. 3. При анализе структуры новообразований у детей, получающих паллиативную помощь, преобладает туберозный склероз, составляющий 28,6% (1,1% от общего числа). На нейробластомах, медуллобластомах и остром лимфобластном лейкозе приходится по 14,3% соответственно (по 0,6% от общего числа). Нейрофиброматоз, липобластома, опухоль яичника и рабдомиосаркома

составляют по 7,1% соответственно (по 0,3% от общего числа). Структура новообразований у детей, получающих паллиативную помощь в Воронежской области, представлена на рис. 4.

Также в структуре болезней детей, получающих паллиативную помощь в Воронежской области, встречаются синдром короткой кишки (1,4% от всей паллиативной патологии), хроническая болезнь почек и бронхолегочная дисплазия (по 0,3%).

Согласно выделенным Европейской ассоциацией паллиативной помощи группам пациентов и диагнозам, структура нуждающихся в паллиативной педиатрической помощи в Воронежской области такова:

- 5,9% составляют жизнеугрожающие состояния или заболевания, для которых куративное лечение возможно, но может быть неэффективным (новообразования, тяжелые пороки развития, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек);
- 10,7% — заболевания, при которых длительное интенсивное лечение направлено на продление жизни и позволяет вести нормальную активность, но возможна преждевременная смерть (муковисцидоз, нейродегенеративные заболевания, спинальная мышечная атрофия, миодистрофии);
- 2% — прогрессирующие состояния без возможностей куративного лечения, терапия которых является паллиативной с момента установления диагноза (мукополисахаридозы и болезни обмена);
- 81,4% — необратимые, но не прогрессирующие состояния с тяжелой инвалидностью и подверженностью

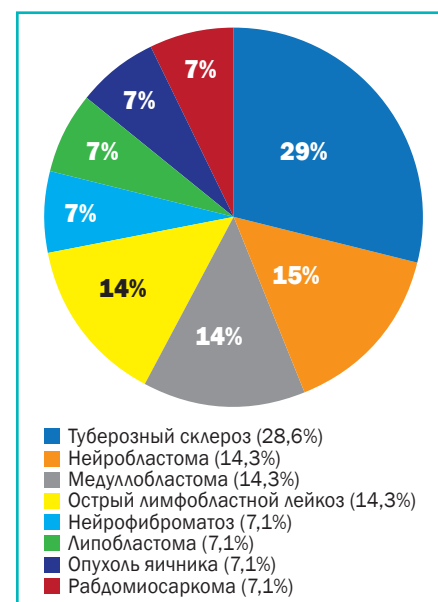


Рис. 4. Структура новообразований у детей, получающих паллиативную помощь в Воронежской области [составлено авторами] / The structure of neoplasms in children receiving palliative care in the Voronezh region [compiled by the authors]

пациента осложнениям наиболее многочисленны (ДЦП, генетические нарушения, врожденные и приобретенные повреждения головного/спинного мозга, эпилепсия).

Анализ полученных данных показал, что все дети нуждаются в оказании амбулаторной паллиативной помощи, а 71,3% из них дополнительно необходима стационарная паллиативная помощь. На данный момент 7% детей находятся на зондовом питании, 4 детям (1,1%) установлена гастростома,

все остальные пациенты (91,9%) питаются самостоятельно. При анализе способа осуществления дыхания установлено, что 96,1% дышат самостоятельно, а 3,6% детей — через трахеостомическую трубку. Дополнительно нуждаются в кислородотерапии 2,2%, а в ИВЛ на дому — 1,7% больных. При этом 2% от всех паллиативных пациентов питаются зондовым методом и одновременно им установлена трахеостома.

Абсолютно все дети Воронежской области, имеющие паллиативную патологию, нуждаются в оказании психологической и социальной помощи, а также в других видах реабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, массаж, гимнастика, физиопроцедуры по индивидуальным показаниям).

Заключение

Регистр паллиативной патологии на данный момент может быть использован для накопления, анализа данных, составления отчета о нозологии паллиативной патологии Воронежской области, в качестве вспомогательного инструмента для принятия врачебного решения и подготовительного этапа в создании Всероссийского реестра. Наибольшее число паллиативных пациентов выявлено в Левобережном районе Воронежа. Возможно, играет роль тот факт, что на этой территории в настоящее время работают 35 производственных предприятий (например, ВОГРЭС, Воронежский авиационный и Воронежский шинный заводы, Воронежсинтезкаучук, Рудгормаш и др.). Центральный район города является историческим и архитектурным центром, где практически нет производственных предприятий: возможно, именно поэтому детей с паллиативной патологией здесь меньше всего.

В Воронежской области наибольшее число пациентов с паллиативной патологией проживают в Новоусманском муниципальном районе, что можно связать с его непосредственной близостью к городу с большим количеством промышленных предприятий (более 30). По структуре выявляемых паллиативных патологий у детей Воронежской области преобладают неонкологические заболевания, что сопоставимо со статистическими данными по России. Также наиболее часто встречаются приобретенные неврологические заболевания — ДЦП и врожденные аномалии развития, в частности аномалии развития головного мозга.

Онкологические заболевания у детей, по нашим данным, занимают малую долю (4%), тогда как по статистике ВОЗ около 34% взрослого населения с онкологическими заболеваниями во всем мире нуждаются в оказании паллиативной помощи [6]. В Воронежской области в зависимости от вероятности летального исхода преобладают необратимые, но непрогрессирующие состояния с тяжелой инвалидностью и подверженностью пациента осложнениям, что требует мультидисциплинарного подхода к паллиативной терапии, внедрению новых методов диагностики и реабилитационных мероприятий. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. WHO, National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines, 2nd Ed. Geneva: WHO, 2002.
2. The International Children's Palliative Care Network. Palliative Care for Children Living with Non-Communicable Diseases — An ICPN Position Paper. 2013.
3. Савва Н. Н. Паллиативная помощь детям в России: потребность, состояние, концепция развития. М.: Благотворительный фонд развития паллиативной помощи Детский паллиатив, 2015. 22–23 с.
[Savva N. N. Palliative care for children in Russia: need, condition, concept of development. M.: Blagotvoritel'nyy fond razvitiya palliativnoy pomoshchi Det-skiy palliativ, 2015. P. 22–23.]
4. Савва Н. Н. Азбука паллиативной помощи детям. М.: Проспект, 2020. 44–92 с.
[Savva N. N. ABC of palliative care for children.. M.: Prospekt, 2020. P. 44–92.]
5. ACT. A Guide to the Development of Children's Palliative Care Services. ACT (Association for Children's Palliative Care). Bristol, 2009.
6. Connor S., Bermedo M. C. S. WHO. Global Atlas of a palliative care at the end of life. World Health Organization/Worldwide Hospice Palliative Care Alliance. Geneva, CH/London, U.K., 2014. 111 p.

Сведения об авторах:

Разуваева Юлия Юрьевна, ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени

Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; y.u.razuvaeva@vrngmu.ru

Леднёва Вера Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lvsmed@yandex.ru

Ульянова Людмила Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской и паллиативной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lusha8722@yandex.ru

Information about the authors:

Yuliya Yu. Razuvaeva, Assistant of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; y.u.razuvaeva@vrngmu.ru

Vera S. Ledneva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; lvsmed@yandex.ru

Lyudmila V. Ulyanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty and Palliative Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, Russia; lusha8722@yandex.ru

Поступила/Received 22.03.2022

Принята в печать/Accepted 26.05.2022

Болезнь Норри у ребенка: клинический случай

Т. А. Крючкова, ORCID: 0000-0002-6903-2524, haraba.tanya@mail.ru

Е. В. Матвиенко, ORCID: 0000-0000-0002-0609-6889, tabletki-2013@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85

Резюме. В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты наследственных заболеваний у детей во всем мире. Болезнь Норри — редкое генетическое заболевание, которое характеризуется аномалией развития сетчатки глаз и врожденной слепотой. В статье представлен клинический случай болезни Норри у ребенка 4 лет и 2 месяцев. Из анамнеза жизни известно, что пациент от первой патологически протекавшей беременности и родов. В течение беременности у матери ребенка отмечались гестоз, угроза прерывания беременности, высокий титр антител к *Chlamydia trachomatis*. В возрасте одного месяца офтальмологом впервые выставлен диагноз: «Болезнь Норри». Неоднократно обследован в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца (г. Москва). Хирургическое лечение отслойки сетчатки признано бесперспективным. Впервые диагноз болезни Норри был подтвержден молекулярно-генетическим методом в 9-месячном возрасте пациента. В возрасте 11 месяцев ребенок был госпитализирован в ДКБ Санкт-Петербурга, где произведен I этап операции на левом глазу — левсвитршвартектомия, дренаж субретинальной жидкости, пластика радужной оболочки. Спустя 2 месяца проведено оперативное лечение на правом глазу — левсвитршвартектомия, дренаж субретинальной жидкости, пластика радужной оболочки. Послеоперационный период протекал без осложнений, однако прогноз специалистов в отношении зрения бесперспективен. Через год ребенку были проведены повторные этапные органосохраняющие операции на правом глазу. Отмечалась положительная динамика, заключающаяся в уменьшении степени патологического смещения кпереди экваториальных отделов ретиальной ткани. В статье отмечены основные этапы диагностики болезни Норри у пациента, представлены особенности клинического течения заболевания и наблюдения за больным ребенком в динамике. Заболевание органов зрения, вероятно, было сформировано в результате комплексной антенатальной патологии еще в течение первой половины беременности у матери ребенка.

Ключевые слова: болезнь Норри, ребенок, клинический случай, наследственные заболевания.

Для цитирования: Крючкова Т. А., Матвиенко Е. В. Болезнь Норри у ребенка: клинический случай // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 81-85. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.013

Norry's disease in a child: clinical case

Tatyana A. Kryuchkova, ORCID: 0000-0002-6903-2524, haraba.tanya@mail.ru

Elena V. Matvienko, ORCID: 0000-0000-0002-0609-6889, tabletki-2013@mail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russia

Abstract. Recently, there has been a tendency to increase the incidence of hereditary diseases in children around the world. Norrie's disease is a rare genetic disease that is characterized by an abnormality in the development of the retina and congenital blindness. The article presents a clinical case of Norrie's disease in a child aged 4 years and 2 months. From the anamnesis of life it is known that the patient is from 1 pathologically proceeding pregnancy and childbirth. During pregnancy, the mother of the child had gestosis, a threat of abortion, a high titer of antibodies to *Chlamydia trachomatis*. At the age of 1 month, an ophthalmologist was first diagnosed with: Norrie's disease? Repeatedly examined at the Research Institute of Eye Diseases named Helmholtz (Moscow). Surgical treatment of retinal detachment is considered futile. For the first time, the diagnosis of Norrie's disease was confirmed by the molecular genetic method at the age of the patient 9 months. At the age of 11 months, the child was hospitalized in the Children's Clinical Hospital (St. Petersburg), where he underwent 1 stage of surgery on his left eye — lensvitrectomy, subretinal fluid drainage, and iris plastic surgery. After 2 months, surgical treatment was performed on the right eye — lensvitrectomy, drainage of the subretinal fluid, plastic iris. The postoperative period was uneventful, but the prognosis of specialists regarding vision is unpromising. After a year, the child underwent repeated organ-sparing surgeries in the right eye. Positive dynamics was noted, consisting in a decrease in the degree of pathological displacement anteriorly of the equatorial sections of the retinal tissue. The article notes the main stages of the diagnosis of Norrie's disease in a patient, presents the features of the clinical course of the disease and monitoring the sick child in dynamics. The disease of the organs of vision was probably formed as a result of complex antenatal pathology during the first half of pregnancy in the mother of the child.

Keywords: Norrie's disease, child, clinical case, hereditary diseases.

For citation: Kryuchkova T. A., Matvienko E. V. Norry's disease in a child: clinical case // Lechaschi Vrach. 2022; 7-8 (25): 81-85. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.013

Блезнь Норри (БН) — довольно редкое генетическое заболевание, характеризующееся аномалией развития сетчатки глаз и врожденной слепотой [1-3]. Впервые заболевание было описано в 1927 г. Ген, отвечающий за развитие БН, картирован в области *Xp11.2-Xp11.3*. Маркерные гены *L1.28* (локус *DXS7*), *DXS426* и ген моноаминоксидазы (*MAO-A&B*) сцеплены с локусом гена БН. Заболевание развивается вследствие мутации гена особого белка норрина (Norrie Disease Protein; NDP), расположенного на X-хромосоме [3-5].

В результате мутации гена NDP возникает дефицит белка норрина, который участвует в процессах дифференцировки и пролиферации нервных клеток и клеток сетчатки, в развитии сосудов глаз и васкуляризации сетчатки [3-4, 6]. Для БН характерна выраженная генетическая вариативность. Установлено множество различных мутаций гена БН. Болезнь передается по наследству с X-хромосомой рецессивным способом. Болеют только мальчики. Женщины являются носителями [2, 5] без клинических изменений. Основной признак болезни Норри — слепота при рождении или в раннем детском возрасте из-за дегенерации сетчатки, которая начинает развиваться еще в утробе матери [1-3]. В литературе описано более чем 400 случаев БН. Распространенность и ежегодная заболеваемость БН не известны. Этническая предрасположенность не выявлена [4].

В клинической картине к наиболее распространенным экстраокулярным проявлениям относятся нейросенсорная глухота, задержка нервно-психического развития, умственная отсталость и расстройства поведения [4-6]. Нейросенсорная глухота у больных развивается, как правило, позже зрительных нарушений, а отставание в психическом развитии не определяется у детей в первые месяцы жизни [2, 7]. Болезнь Норри дифференцируют с такими заболеваниями, как ретинопатия недоношенных, синдром Патау, ретинобластома, синдром Варбурга, семейная экссудативная витреоретинопатия и др. [2, 8-10].

Диагноз выставляется на основании:

- жалоб (дети не видят с рождения);
- наследственного анамнеза;
- клинических данных (лейкокория, когнитивные и психомоторные нарушения);
- заключений инструментальных методов исследования (офтальмоскопия, электроретинография, тонометрия глаз, тонография);
- биопсии сетчатой оболочки;
- молекулярно-генетического тестирования [2, 11-13].

В настоящее время эффективного лечения не существует. Лечение пациента с болезнью Норри может потребовать участия сразу нескольких медицинских специалистов [1-2]. Различными проявлениями патологии должны заниматься педиатры, офтальмологи, отоларингологи, неврологи и медицинские генетики. Лечение болезни направлено на избавление от конкретных симптомов. Для лечения катаракты и отслоения сетчатки применяются хирургические методы.

Для предупреждения возможного рождения ребенка с БН при семейных случаях заболевания настоятельно рекомендуется использование методов пренатальной диагностики [1, 14-15]. Задержка психического развития у детей с болезнью Норри носит вторичный характер. Психологическая реабилитация детей с данной генетической патологией, адекватное социальное окружение имеют большое значение для снижения выраженного отставания в психическом развитии ребенка [1, 3, 6, 16].

Прогноз благоприятный для жизни, однако он зависит от тяжести и течения заболевания. Средняя продолжительность жизни может снижаться за счет общих рисков, связанных с инвалидизирующими проявлениями БН. Использование четких клиничко-генетических критериев при дифференциальной диагностике наследственной патологии сетчатки у детей позволяет практикующему врачу определить тактику дальнейшего ведения пациента, дать генетический прогноз в отягощенных семьях, при необходимости проводить пренатальную диагностику плода на ранних сроках беременности с целью выявления носительства мутаций.

Клинический случай

Ребенок В. в возрасте 4 лет 2 месяцев жизни поступил в психоневрологическое отделение для детей раннего возраста ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» г. Белгорода с жалобами на отставание в психомоторном развитии (не видит, не стоит, не ходит самостоятельно); неадекватное агрессивное поведение (бьет себя по голове, кусает мать).

Из анамнеза жизни известно, что пациент от первой беременности и родов. В течение первой половины беременности мать ребенка перенесла острую респираторно-вирусную инфекцию в легкой форме, гестоз в виде тошноты и рвоты. Со второй половины беременности у матери пациента отмечалась угроза прерывания беременности в 16-22 недели, хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода. В течение всей беременности у матери ребенка в крови определялся высокий титр антител к *Chlamydia trachomatis*.

Роды срочные, самопроизвольные. Вес при рождении — 4370 г, длина тела — 60 см. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. К груди приложен в первые сутки, взял ее активно, не срыгивал. Прививка БЦЖ в роддоме сделана. Выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Риск реализации внутриутробной инфекции. Крупный плод».

На первом году жизни находился на искусственном вскармливании из-за гипогалактии у матери. Профилактические прививки были проведены по календарю без осложнений. Физически, со слов матери, ребенок развивался соответственно возрасту, но с первых месяцев жизни отставал в нервно-психическом развитии.

Со слов матери, у близких родственников ребенка наследственных заболеваний не отмечается. Однако у отца ребенка в раннем детском возрасте определялось отставание в психомоторном развитии в виде нарушения двигательных функций, а у тети и бабушки со стороны матери отмечается миопия средней степени.

Из перенесенных заболеваний в течение жизни: несколько раз болел ОРВИ в легкой форме, отмечалась железодефицитная анемия I степени, гидроцеле с обеих сторон.

Из анамнеза заболевания известно, что с рождения у ребенка отмечалось помутнение роговицы, нистагм. Во время первого осмотра офтальмологом в 1 месяц выявлены врожденная катаракта, врожденная глаукома, деструкция стекловидного тела, отслойка сетчатки зрительного нерва. С 1 месяца жизни наблюдается у невролога с диагнозом «перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), синдром нарушений мышечного тонуса, гипертензионный синдром, синдром нервно-рефлекторной возбудимости».

С рождения у пациента отмечалось отставание в нервно-психическом развитии. Держит голову с 5 месяцев, сидит

с 1 года 7 месяцев, не ползает, не ходит. Говорит 5 слов: «мама», «папа», «дядя», «баба», «дай». В последнее время у ребенка отмечается неадекватное агрессивное поведение: бьет себя по голове, кусает мать.

Впервые на стационарное лечение в психоневрологическое отделение № 3 ОГБУЗ «Городская детская больница» г. Белгорода попал в возрасте 2,5 месяцев с признаками перинатального поражения ЦНС и конъюнктивита.

В отделении находился в течение недели, выписан в удовлетворительном состоянии в связи с отказом от стационарного лечения с диагнозом: «Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, ранний восстановительный период, синдром ликворной гипертензии, синдром нервно-рефлекторной возбудимости, задержка статико-моторного развития, синдром тонусных нарушений. Железодефицитная анемия 1-й степени. Внутритроубный увеит в стадии ремиссии. Врожденная катаракта. Фиброз стекловидного тела. Отслойка сетчатки зрительного нерва. Вторичная медикаментозно компенсированная глаукома. Инфекция мочевыводящих путей. Малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно — 2 мм, недостаточность кровообращения — 0-я ст.)». В ГДБ было проведено необходимое обследование и лечение.

По заключению окулиста выставлен диагноз: «Врожденная глаукома. Врожденная катаракта».

Заключение генетика: «Врожденная катаракта, врожденная глаукома, деструкция стекловидного тела, отслойка сетчатки». Была взята кровь на кариотип.

По данным инструментальных методов обследования в возрасте 2,5 месяцев:

- Электроэнцефалография — выраженная нейрофизиологическая незрелость, дисфункция стволовых структур мозга. Доминирует низкоамплитудная медленноволновая активность. Типичных сформированных эпилепсических не зарегистрировано.

- Нейросонографическое исследование — патология не выявлена.

- Иммуноферментный анализ — найдены антитела IgG к цитомегаловирусной инфекции.

Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра, невролога, окулиста по месту жительства. По рекомендации невролога после выписки в амбулаторных условиях получал энцифабол, диакарб, аспаркам в возрастных дозах.

В 3 месяца после консультации офтальмолога Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Министерства здравоохранения РФ направлен на стационарное лечение и обследование в отделение патологии глаз у детей данного учреждения для определения тактики дальнейшего лечения (см. табл.).

Заключение тонометрии, тонографии и электроретинограммы: зрительные вызванные потенциалы обоих глаз (ЗВП OU) — амплитуда не выходит за уровень наводок.

Состояние оболочек глаз при ультразвуковом исследовании от 25.04.2017 г.: OU — грубые помутнения в ретрохрусталиковой зоне, воронкообразная отслойка сетчатки.

Было проведено лечение: Арутимол (0,25%) — 2 раза в день, Корнергель — 2 раза в день, Азопт OD — 3 раза в день, OS — 2 раза в день.

Состояние глаз при выписке: Vis OD = OS — светоощущение. OU — спокойные, состояние без динамики. Внутриглазное давление обоих глаз (ВГД OU) в норме. Прогноз по зрению обоих глаз — бесперспективный.

Таблица
Состояние глаз ребенка при поступлении [таблица составлена авторами] / The condition of the child's eyes upon admission [table compiled by the authors]

Острота зрения	Правый глаз	Левый глаз
	Светоощущение	Светоощущение
Положение глаза	Оба глаза (OU) не фиксирует, полная подвижность	OU не фиксирует, полная подвижность
Конъюнктив	Спокойная	Спокойная
Роговица	Опалесцирует (ОД > ОС)	Опалесцирует
Передняя камера	Средней глубины	Средней глубины
Радужка, зрачок	Радужка субатрофичная, зрачок широкий, ригидный, единичные задние синехии	Радужка субатрофичная, зрачок широкий, ригидный
Хрусталик	Помутнения в веществе	Помутнения в веществе
Стекловидное тело	Нежная фиброзная мембрана за хрусталиком	Нежная фиброзная мембрана за хрусталиком

Диагноз при выписке: правый глаз — увеит внутриутробный в стадии ремиссии, врожденная катаракта, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки, вторичная медикаментозно компенсированная глаукома; левый глаз — увеит внутриутробный в стадии ремиссии, врожденная катаракта, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки, вторичная медикаментозно компенсированная глаукома.

Рекомендовано при выписке: наблюдение окулиста по месту жительства, контроль ВГД OU; в инстилляциях в оба глаза: 1) бринзоламид в правый глаз — 3 раза в день, в левый глаз — 2 раза в день; 2) тимолол (0,25%) 2 раза в день; 3) дексапантенол (5%) — 2 раза в день. Рекомендована повторная госпитализация в данное отделение для динамического обследования и определения дальнейшего лечения через 1,5 месяца.

Впервые диагноз БН у ребенка был подтвержден молекулярно-генетическим методом в возрасте 9 месяцев. В образце ДНК провели поиск мутаций в кодирующей части гена *NDP* методом прямого секвенирования. В 3-м экзоне гена *NDP* выявлена мутация *Gly67Glu* в гомозиготном состоянии. Полученный результат подтверждает диагноз болезни Норри у обследуемого пациента.

Неоднократно обследован в НИИ им. Гельмгольца. 16.06.2017 г. проведена синустрабекулопластика на правом глазу. Хирургическое лечение отслойки сетчатки признано бесперспективным. В возрасте 9 месяцев консультирован в условиях медикаментозного мириаза в отделении микрохирургии глаза Ленинградской областной детской клинической больницы (ОДКБ) Санкт-Петербурга. Рекомендована госпитализация в отделение микрохирургии глаза для первого этапа оперативного лечения отслойки сетчатки в плановом порядке.

В возрасте 1 года 1 месяца проведено оперативное лечение — левоситривартэктомия, дренаж субретинальной жидкости (СРЖ), пластика радужной оболочки — для попытки стабилизации патологического процесса и профилактики возникновения вторичных осложнений. В послеоперационном периоде получал местную противовоспалительную и дезинфицирующую терапию.

16.01.2018 г. проведено оперативное лечение на левом глазу — левоситришвартектomia, дренаж СРЖ, пластика радужной оболочки.

28.08.2018 г. проведено оперативное лечение на правом глазу — левоситришвартектomia с удалением эпиретинальных мембран.

Объективный статус: ОУ — придатки глазных яблок не изменены, движения глазных яблок без видимых ограничений. ОД — роговица без отека, с явлениями дистрофии стромы, эпителизирована на всем протяжении. Сформированная передняя камера глубокая. Зрачок расширен, деформирован. Афакия, частичная авитрия. Тотальная отслойка сетчатой оболочки в виде закрытой воронки. ВГД п/п в пределах нормы.

ОС — роговица без отека, с явлениями дистрофии стромы, эпителизирована на всем протяжении. Сформированная передняя камера глубокая. В плоскости радужной оболочки находится мощная фиброзная мембрана. Афакия, частичная авитрия. Тотальная отслойка сетчатой оболочки в виде полностью закрытой воронки. ВГД п/п в пределах нормы.

Диагноз: ОУ — болезнь Норри. Оперированная тотальная отслойка сетчатой оболочки, дистрофия роговицы, афакия, авитрия. Рекомендовано проведение витректomie с удалением эпиретинальных мембран на левом глазу с органосохраняющей целью в плановом порядке. Рекомендовано закапывать в правый глаз диклофенак — 2 раза в день в течение 1 месяца. Постоянно принимает Депакин (сироп), бринзоламид, тимолол, дексапантелол.

МРТ головного мозга от 26.06.2019 г.: МРТ-признаки наличия зон гиперинтенсивного МР-сигнала в веществе головного мозга перивентрикулярно задним рогами боковых желудочков. Состояние после оперативного лечения катаракты, отслойки сетчатки.

Последняя госпитализация в психоневрологическое отделение для детей раннего возраста ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» была в марте 2021 г., где больной ребенок находился на плановой госпитализации с 3.03.2021 г. по 17.03.2021 г. с диагнозом: «Резидуально-органическое поражение ЦНС, синдром ликворной гипертензии, аффективно-респираторный синдром, задержка статико-моторного развития с миотоническим синдромом, грубая задержка психоречевого развития. Оперированная тотальная отслойка сетчатой оболочки ОУ, афакия, авитрия. Болезнь Норри».

Общее состояние при поступлении было средней степени тяжести за счет выраженной неврологической симптоматики. Телосложение правильное. Кожные покровы бледные, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Нижняя апертура грудной клетки развернута. Частота дыхания — 22 в минуту, носовое дыхание свободное. Зев спокоен. Перкуторно — над легкими определяется ясный легочный звук. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Область сердца при осмотре не изменена. Границы относительной тупости сердца в норме. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 122 удара в минуту, на верхушке и в точке Боткина выслушивается функциональный систолический шум. Живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания. Печень и селезенка не увеличены. Аппетит хороший. Стул 1 раз в сутки, оформлен. Мочеиспускание в норме.

Неврологический статус: сознание ясное. На осмотр реагирует громким плачем, отсутствует контроль зрения. Со стороны черепно-мозговых нервов:

1-я пара — функция сохранена;

2-я пара — зрение отсутствует, взгляд не фиксирует, не прослеживает, гипертелоризм глаз;

3-я, 4-я, 6-я пары — глазные щели симметричны, зрачки равные, широкие, афакия. Движения глазных яблок ограничены в стороны, хаотичны. Реакция зрачков на свет отсутствует;

5-я пара — точки выхода нерва безболезненны;

7-я пара — лицо симметричное;

8-я пара — слух в норме;

9-10 пары — глотание в норме;

11-я пара — без патологических особенностей;

12-я пара — язык по средней линии, кончик языка вверх не поднимает.

Менингеальных знаков нет. Чувствительность — гиперестезия истерическая из-за отсутствия зрения.

Мышечный тонус — по гипотоническому типу, снижен в спине. Опора на пальцы стоп, переступает с поддержкой, не ползает, поворачивается на бок, пытается ползти, садится самостоятельно. Гиперкинезы верхних конечностей при возбуждении.

Расстройства движений — по типу спастической диплегии. Мелкая моторика — неловкость пальцев. Сухожильно-периостальные рефлексы верхних и нижних конечностей оживлены: D = S. Патологические знаки: симптом Бабинского положительный с обеих сторон. Вегетативная нервная система — дермографизм красный, широкий, стойкий; гипергидроз кистей и стоп.

Психоэмоциональная сфера: активен, психоречевое развитие не соответствует возрасту, игрушками манипулирует, но сам в руки не берет, окружающих различает по голосу. Сам держит бутылочку. Познавательная деятельность резко ограничена из-за отсутствия зрения.

В отделении было проведено лабораторно-инструментальное обследование.

Общий анализ крови от 04.03.2021 г.: эритроциты — $4,14 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 118 г/л, лейкоциты — $7,59 \times 10^9/л$, тромбоциты — $257 \times 10^9/л$, базофилы — 0%, палочкоядерные — 1%, эозинофилы — 4%, сегментоядерные — 26%, моноциты — 5%, лимфоциты — 64%, СОЭ — 4 мм/ч.

Общий анализ мочи от 04.03.2021 г. — показатели в норме.

Копрограмма — в норме.

ЭКГ от 03.03.2021 г.: синусовый ритм, ЧСС — 150 ударов в 1 минуту на фоне беспокойства, электрическая ось сердца в норме. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Биохимическое исследование крови от 04.03.2021 г.: общий белок — 64,8 г/л, сахар — 5,53 ммоль/л, АЛТ — 38 МЕ/л, кальций — 2,45 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,13 г/л, фосфор — 1,47 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 237,4 Ед/л, АЛТ — 10,7 Ед/л.

ЭЭГ от 05.03.2021 г.: дезорганизованный тип ЭЭГ. Выраженная нейрофизиологическая незрелость. Диффузные изменения головного мозга. Умеренное снижение биоэлектрической активности головного мозга. Дисфункция срединных структур. Типично сформированных эпилептических не зарегистрировано.

Консультация психолога 05.03.2021 г.: актуальный уровень развития ребенка значительно ниже возрастной нормы. Трудности в обучении обусловлены отсутствием контроля зрения. Задержка речевого развития. Задержка статико-моторного развития.

Консультация окулиста 10.03.2021 г.: оперированная отслойка сетчатой оболочки, афакия, авитрия, болезнь Норри.

МРТ головного мозга: МРТ-признаки наличия зон гиперинтенсивного МР-сигнала в веществе головного мозга перивентрикулярно задним рогами боковых желудочков.

В отделении получил комплексную терапию: карбамазепин, Сибазон, Диакарб, Триампур композитум, Сермион, Аспаркам — внутрь в возрастных дозах. Физиолечение: СМТ на поясничный отдел позвоночника в стимулирующем режиме № 7, лазер по речевым зонам № 7, а также массаж и ЛФК. Общее состояние при выписке из отделения — без положительной динамики в неврологическом статусе. Пациент был выписан по месту жительства с рекомендациями под наблюдение специалистов — педиатра, невролога, окулиста. Ребенок с возрастом стал меньше говорить, проявляет агрессию в большей степени.

Заключение

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении диагноз «болезнь Норри» впервые был выставлен ребенку через месяц после рождения и подтвержден медико-генетическим исследованием в возрасте 9 мес.

Описанный случай из практики поможет педиатрам вовремя заподозрить редкую наследственную патологию органов зрения на фоне поражения ЦНС, которая, вероятно, была сформирована в результате значительной комплексной антенатальной патологии у матери ребенка еще во время первой половины беременности.

Болезнь Норри представляет собой редкую патологию, сопряженную с довольно затруднительной генетической идентификацией. Поэтому своевременная диагностика имеет большое значение не только для прогноза течения данного заболевания, но и качества дальнейшей жизни пациента. В настоящее время появилась возможность точной диагностики некоторых наследственных заболеваний сетчатки в результате проведения молекулярно-генетических исследований. К сожалению, современные достижения науки пока не нашли должного применения в практической работе педиатров и офтальмологов при работе с отягощенными семьями. Необходима совместная работа педиатров, офтальмологов, отоларингологов, неврологов и медицинских генетиков в диагностике, лечении и реабилитации таких больных детей.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Малюгин Б. Э., Борзенко С. А., Хлебникова О. В., Шурьгина М. Ф. и др. К вопросу о медико-генетическом консультировании при различных формах врожденной и наследственной офтальмопатологии // Офтальмохирургия. 2016; 63: 67.
[Malyugin B. E., Borzenok S. A., Hlebnikova O. V., Shurygina M. F. i dr. To the question of medical genetic counseling in various forms of congenital and hereditary ophthalmopathology // Oftal'mohirurgiya. 2016; 63: 67]. DOI: 10.25276/0235-4160-2016-1-63-67.
2. Хойт К. С., Тейлор Д. Детская офтальмология: в 2 т. / Под общ. ред. Е. И. Сидоренко; науч. ред. Т. П. Кашченко и др.; пер. с англ. К. С. Турко. М.: Изд-во Панфилова, 2016. 1291 с.
[Hojt K. S., Tejlor D. Pediatric ophthalmology: in 2 volumes. / Pod obshch. red. E. I. Sidorenko; nauch. red. per. T. P. Kashchenko i dr.; per. s angl. K. S. Turko. Moskva: Izd-vo Panfilova, 2016. 1291 s.]
3. Сидоренко Е. И. Офтальмология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 640 с.
[Sidorenko E. I. Ophthalmology M.: GEOTAR-Media, 2015. 640 s.]
4. Hershel R. Patel, Swetangi Bhaleeya. Approach to Leukocoria In book: Manual of Retinal Diseases 2016. Pp. 47-50. DOI:10.1007/978-3-319-20460-4-11.
5. Bennett T. M., Shiels A. A recurrent missense mutation in GJA3 associated with autosomal dominant cataract linked to chromosome 13q // Mol. Vis. 2011; 2255: 2262.
6. Lin M., Lu Y., Sui Y., Ni X., Li H., Chen X., Zhao N., Jiang M. A novel c.287G>T NDP missense mutation in a Chinese family with Norrie disease // Ophthalmic Genet. 2020; 338: 340. DOI: 10.1080/13816810.2020.1759106.
7. Andarva M., Jamshidi J., Ghaedi H., Daftarian N. A novel c.240_241insGG mutation in NDP gene in a family with Norrie disease // Clin Exp Optom. 2018; 255: 259. DOI: 10.1111/cxo.12599.
8. Kaliki S., Shields C. L., Gupta A., Mishra D. K. Newly diagnosed active retinoblastoma in adults // Retina. 2015; 2483: 2488. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000612.
9. Shields C. L., Schoenberg E., Kocher K., et al. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation // Ophthalmology. 2013; 120: 311. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.067.
10. Борзенко С. А., Хлебникова О. В., Шурьгина М. Ф., Огородникова С. Н. и др. Результаты комплексного подхода к дифференцированной клинико-этиологической диагностике центральной абiotрофии сетчатки Штаргардта в Российской Федерации // Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 12-16.
[Borzenok S. A., Hlebnikova O. V., Shurygina M. F., Ogorodnikova S. N. i dr. Results of an integrated approach to differentiated clinical and etiological diagnosis of Stargardt's central retinal abiotrophy in the Russian Federation // Rossijskaya peditricheskaya oftal'mologiya. 2014; 12-16.]
11. Rodríguez-Muñoz A., García-García G., Menor F., Millán J. M. The importance of biochemical and genetic findings in the diagnosis of atypical Norrie disease // Clin Chem Lab Med. 2018; 229: 235. DOI: 10.1515/cclm-2017-0226.
12. Rajendran R., Sudha D., Chidambaram S., Nagarajan H. et al. Retinoschisis and Norrie disease: a missing link // BMC Res Notes. 2021; 204. DOI: 10.1186/s13104-021-05617-5.
13. Birtel J., Gliem M., Hess K., Birtel T. H. et al. Comprehensive Geno- and Phenotyping in a Complex Pedigree Including Four Different Inherited Retinal Dystrophies // Genes (Basel). 2020; 137.
14. De Silva S. R., Arno G., Robson A. G., Fakin A. et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies // Prog Retin Eye Res. 2021; 82: 100.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Крючкова Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; haraba.tanya@mail.ru

Матвиенко Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85; tabletka-2013@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Kryuchkova, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of pediatric surgical diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russia; haraba.tanya@mail.ru

Elena V. Matvienko, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of pediatric surgical diseases at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russia; tabletka-2013@mail.ru

Поступила/Received 08.04.2022

Принята в печать/Accepted 26.05.2022

Симптоматика герпесвирусной инфекции при нарушениях репродуктивной функции в семейных парах

Е. К. Шушакова¹, ORCID: 0000-0003-2619-9110, ketlu@bk.ru

В. С. Маркина², ORCID: 0000-0001-5656-0662, marver99@mail.ru

С. В. Николаева¹, ORCID: 0000-0003-3880-8112, nikolaeva008@list.ru

Т. А. Руженцова^{3, 4}, ORCID: 0000-0002-6945-2019, ruzhencova@gmail.com

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Федеральное бюджетное учреждение науки Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора; 125212, Россия, ул. Адмирала Макарова, 10

⁴ Частное учреждение образовательная организация высшего образования Московский медицинский университет «Реавиз»; 107564, Россия, Москва, ул. Краснобогатерская, 2, стр. 2

Резюме. Целью данного исследования было определить клинико-лабораторные особенности течения герпетической инфекции у семейных пар при нарушении репродуктивной функции. В исследование методом сплошного скрининга было включено 149 семейных пар, обратившихся с жалобами на нарушения репродуктивной функции — отсутствием беременности или неблагоприятными исходами с гибелью эмбриона или плода. В основную группу вошли 80 семейных пар, у которых были выявлены признаки урогенитальной герпетической инфекции, а группу сравнения составили 69 семейных пар, не имеющих маркеров инфицирования вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа. Оценивали клинические, лабораторные и ультразвуковые отклонения в сравниваемых группах. При оценке симптоматики среди женщин оказалось, что различные жалобы, помимо отсутствия или неразвития беременности, имели 58,75% пациенток из основной группы и 38,75% в группе сравнения. Среди мужчин основной группы жалобы предъявляли 43,75% пациентов, а в группе сравнения — 6,25%. При гинекологическом осмотре у женщин с вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа чаще выявляли трещины задней спайки, везикуло-эрозивные элементы наружных половых органов, контактные кровотечения, увеличение матки и паховых лимфоузлов. Лабораторное исследование спермограммы у подавляющего большинства пациентов основной группы выявило тератозооспермию. Детекция вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа культуральным методом в 100% случаев наряду с обнаружением антител класса IgA или IgM (реже) подтверждает инфицирование. Таким образом, при обследовании семейных пар с нарушениями репродуктивной функции в виде бесплодия или неразвивающейся беременности необходимо учитывать вероятность поражения урогенитального тракта вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа. Для подтверждения или исключения значимого инфицирования вирусом простого герпеса следует учитывать жалобы, данные анамнеза и осмотра. Среди лабораторных методов для оценки значимости инфекции, связанной с вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа, наиболее информативными методами являются культуральный и серологический с выявлением антител класса IgA. При подтверждении инфекции семейным парам следует назначать противогерпетическую терапию.

Ключевые слова: бесплодие, вирус простого герпеса, герпес 1-го, 2-го типа, герпетическая инфекция, нарушение репродуктивной функции, простой герпес.

Для цитирования: Шушакова Е. К., Маркина В. С., Николаева С. В., Руженцова Т. А. Симптоматика герпесвирусной инфекции при нарушениях репродуктивной функции в семейных парах // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 86-91. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.014

Symptoms of herpesvirus infection in reproductive disorders in married couples

Ekaterina K. Shushakova¹, ORCID: 0000-0003-2619-9110, ketlu@bk.ru

Veronika S. Markina², ORCID: 0000-0001-5656-0662, marver99@mail.ru

Svetlana V. Nikolaeva¹, ORCID: 0000-0003-3880-8112, nikolaeva008@list.ru

Tatyana A. Ruzhencova^{3, 4}, ORCID: 0000-0002-6945-2019, ruzhencova@gmail.com

¹ Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

³ Federal Budgetary Institution of Science Moscow Gabrichovsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; 10 Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russia

⁴ Private institution educational organization of higher education Moscow Medical University «Reaviz»; 2, b. 2 Krasnobogatyrskaya str., Moscow, 107564, Russia

Abstract. The aim of the study was to determine the clinical and laboratory features of the course of herpetic infection in married couples with impaired reproductive function. Patients and methods. The study by continuous screening included 149 married couples who complained of reproductive dysfunction. The main group included 80 married couples who had signs of urogenital herpetic infection, and the comparison group consisted of 69 married couples who did not have markers of HSV-1, 2 infection. Clinical, laboratory and ultrasound deviations were evaluated in the compared groups. It was revealed that 58.75% of patients from the main group and 38.75% in the comparison group had various complaints when assessing the symptoms among women. 43.75% of patients complained among men of the main group, and in the comparison group – 6.25%. Gynecological examination of women with HSV-1, 2 more often revealed cracks in the posterior adhesions, vesicular erosive elements of the external genitalia, contact bleeding, enlargement of the uterus and enlargement of inguinal lymph nodes. Laboratory examination of the spermogram in the vast majority of patients of the main group revealed teratozoospermia. Detection of HSV-1, 2 by the culture method in 100% of cases, along with the detection of antibodies of class IgA or IgM (less often) confirms infection. It was concluded that it is necessary to take into account the probability of damage to the urogenital tract of HSV-1, 2 when examining couples with reproductive disorders in the form of infertility or undeveloped pregnancy. Complaints, anamnesis and examination data should be taken into account to confirm or exclude significant infection with herpes simplex virus. The most informative are the culture method, as well as serological with the detection of IgA class antibodies among the laboratory methods for assessing the significance of infection associated with HSV-1, 2. Couples should be prescribed antiherpetic therapy if infection is confirmed.

Keywords: infertility, herpes simplex virus, herpes type 1, 2, herpes infection, reproductive dysfunction, herpes simplex.

For citation: Shushakova E. K., V. S. Markina, Nikolaeva S. V., Ruzhentsova T. A. Symptoms of herpesvirus infection in reproductive disorders in married couples // *Lechaschi Vrach.* 2022; 7-8 (25): 86-91. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.014

Несмотря на совершенствование методов диагностики, позволяющих выявить причины снижения фертильности, целенаправленные методы лечения и развитие вспомогательных репродуктивных технологий, в последние десятилетия в России наблюдается увеличение числа пациентов с первичным и вторичным бесплодием. По данным исследователей, нарушением репродуктивной функции страдают около 15% семейных пар [1, 2]. Все чаще причиной развития бесплодия становятся вирусные инфекции, которые зачастую остаются недиагностированными. В частности, на репродуктивную функцию у мужчин и женщин негативно влияют вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1-го и 2-го типа), которые способны поражать весь уrogenитальный тракт – от наружных гениталий до внутренних половых органов, включая половые клетки [3].

Клиническая картина поражения уrogenитального тракта при отсутствии специфических герпетических высыпаний на наружных половых органах долгое время остается нераспознанной [1]. Одним и иногда единственным клиническим проявлением является бесплодие в семейных парах. Такие пациенты длительное время обследуются в поисках причины нарушения

фертильности, но поражения внутренних половых органов ВПГ 1-го и 2-го типа из-за отсутствия четко описанных симптомов остаются без верификации причины бесплодия. Семейные пары в таких ситуациях нередко прибегают к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), но процедура часто оказывается неэффективной в связи с заражением гамет, которое приводит к нарушению оплодотворения и имплантации, а также гибели эмбриона при контакте с инфицированными клетками эндометрия при подсадке за счет вирусной контаминации и из-за усиления цитотоксического звена иммунитета под влиянием ВПГ 1-го и 2-го типа [2, 4].

Диагностика инфекции, вызванной ВПГ 1-го и 2-го типа, на сегодняшний день остается сложной задачей, во-первых, из-за отсутствия специфической клинической картины, а во-вторых, даже при современных возможностях лабораторной диагностики вирус остается сложно диагностируемым, из-за чего приходится одновременно применять несколько лабораторных методов (культуральный, вирусологический, ПЦР) для выявления и подтверждения инфицирования [5]. Очевидна необходимость проведения дополнительных исследований для уточнения клинических, лабораторных и других

проявлений инфицирования ВПГ 1-го и 2-го типа, сопровождающегося нарушениями репродуктивной функции.

Целью настоящего исследования было определить клинико-лабораторные особенности течения герпетической инфекции у семейных пар при нарушении репродуктивной функции.

Пациенты и методы исследования

В исследование методом сплошного скрининга было включено 149 семейных пар, обратившихся с жалобами на нарушения репродуктивной функции – отсутствие беременности или ее неблагоприятные исходы с гибелью эмбриона или плода. Обязательным критерием для включения в исследование было наличие подписанного информированного согласия. Возраст мужчин и женщин варьировал от 18 до 45 лет (в среднем – $31,4 \pm 5,6$ года). Длительность регулярной половой жизни без контрацепции составила от 1 года до 9 лет.

Всем женщинам было проведено стандартное гинекологическое, а мужчинам – урологическое обследование (осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза). Лабораторное исследование включало анализ мазков из уrogenитального тракта у обоих партнеров бактериоскопическим (по Граму), бактериологическим, молекулярно-генети-

ческим и вирусологическим методами. Бактериологический анализ мазка осуществлялся по стандартной методике.

Методом ПЦР всем женщинам определяли общую бактериальную массу с количественной оценкой *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., *Candida* spp., *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Cytomegalovirus*, ВПГ 1-го и 2-го типа («Фемофлор скрин»).

Всем мужчинам методом ПЦР также определяли общую бактериальную массу с количественной детекцией *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis*, ВПГ 1-го и 2-го типа, *Cytomegalovirus* в уrogenитальном мазке («Андрофлор скрин»).

Дополнительно применялся вирусологический метод для детекции ВПГ 1-го и 2-го типа в выделениях из уrogenитального тракта у женщин и в сперме у мужчин. Цитопатическое действие ВПГ 1-го и 2-го типа подтверждали при выявлении характерных внутриклеточных включений на полном монослое клеток диплоидных фибробластов эмбриона человека (в % на 100 клеток) в течение 5 суток. Мужчинам проводили электронную микроскопию сперматозоидов (ЭМИС). Также всем пациентам были сделаны серологические исследования: количественное определение содержания антител IgA, M, G к ВПГ 1-го и 2-го типа (anti-HSV 1, 2 IgA, IgM, IgG) в крови; УЗИ органов малого таза (у мужчин и женщин), кольпоскопия (женщинам).

Таблица 1
Жалобы женщин в сравниваемых группах [таблица составлена авторами] / Complaints of women in the compared groups [table compiled by the authors]

Жалобы	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)
Пузырьковые высыпания на наружных половых органах	11 (13,75)**	0
Жжение наружных половых органов	29 (36,3%)**	3 (4,35%)
Зуд наружных половых органов	2 (2,5%)*	8 (11,59%)
Выделения из влагалища	9 (11,25%)	13 (18,84%)
Трещины наружных половых органов	11 (13,7%)**	1 (1,45%)
Зуд в анусе	7 (8,75%)*	0
Нарушения менструального цикла	13 (16,25%)	19 (27,53%)
Боли в низу живота	14 (17,5%)	14 (20,28%)
Боли в пояснице	4 (5%)	3 (4,35%)
Болезненные мочеиспускания	25 (31,25%)**	1 (1,45%)
Гематурия	21 (26,25%)**	0
Лабильный герпес	9 (11,25%)*	2 (2,9%)
Акне	0*	5 (7,25%)
Нерегулярный цикл	10 (12,5%)	9 (13%)
Полименорея (обильные менструации)	31 (38,75%)	26 (37,68%)
Скудные менструации	0	2 (2,9%)
Дисменорея (болезненные менструации)	45 (56,25%)	30 (43,48%)
Примечание. * Различия достоверны, $p < 0,05$; ** различия достоверны, $p < 0,001$.		

В основную группу вошли 80 семейных пар, у которых были выявлены признаки уrogenитальной герпетической инфекции, а группу сравнения составили 69 семейных пар, не имевших маркеров инфицирования ВПГ 1-го и 2-го типа. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Статистическую обработку всех полученных данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 6.4 (StatSoft Inc., США). Различия между показателями в группах оценивали

по одностороннему Z-критерию и критерию χ^2 , считая их достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При оценке симптоматики у женщин оказалось, что различные жалобы, помимо отсутствия или неразвития беременности, имели 58,75% пациенток из основной группы, что достоверно превышало их частоту в группе сравнения – 38,75% ($p < 0,05$), рис 1.

Среди жалоб женщин с признаками инфекции ВПГ 1-го и 2-го типа достоверно чаще упоминались пузырьковые высыпания на наружных половых органах, болезненность и дискомфорт, связанные с трещинами задней спайки и малых половых губ, жжение наружных половых органов, зуд в анусе, болезненные мочеиспускания, гематурия (табл. 1).

Жжение в наружных половых органах и дизурия проявлялись или усиливались в течение 1 суток после незащищенного полового контакта. При этом интенсивность дискомфорта в наружных половых органах пациентки описывали от периодического покалывания в области входа во влагалище и области уретры до выраженного жжения, которое нарушало качество жизни женщины, вызывало расстройства сна, психоэмоциональной и сексуальной сфер, что ста-

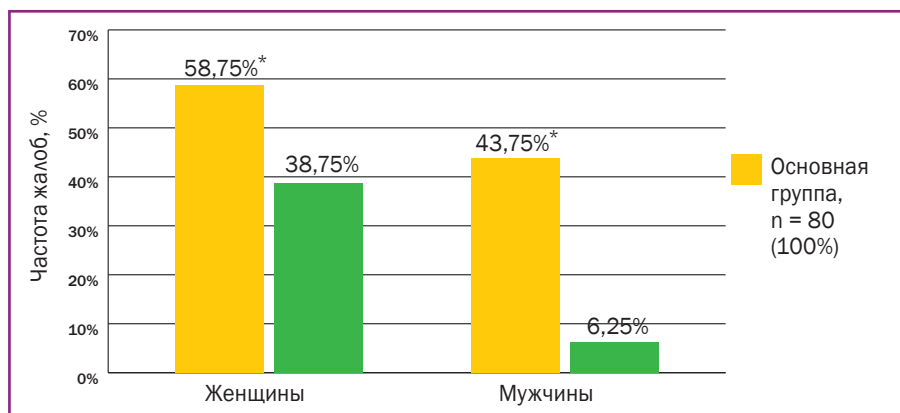


Рис. 1. Частота регистрации жалоб у женщин и мужчин в сравниваемых группах [составлено авторами] / The frequency of registration of complaints among women and men in the compared groups [compiled by the authors]

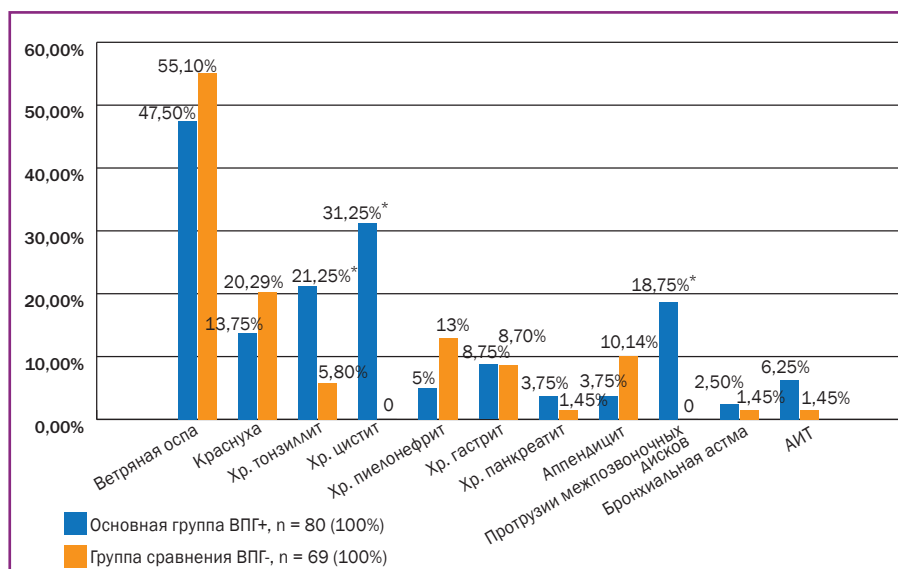


Рис. 2. Перенесенные соматические заболевания у женщин сравниваемых групп (*различия достоверны, $p < 0,05$) [составлено авторами] / Postponed somatic diseases in women of compared groups (*differences are significant, $p < 0,05$) [compiled by the authors]

новилось причиной или усугубляло внутрисемейные конфликты. Туалет наружных половых органов и введение комбинированных (антибактериальных и противогрибковых) вагинальных препаратов не приносили улучшения, а иногда даже усиливали жжение. Болезненные мочеиспускания сопровождались гематурией хотя бы однократно у каждой четвертой женщины, имелась закономерность их появления в предменструальном периоде, при этом пациентки описывали страх перед окончанием мочеиспускания, поскольку оно заканчивалось выраженной резью.

В основной группе статистически значимо чаще регистрировались жалобы на

лабиальные пузырьковые высыпания — 11,25% против 2,9% ($p < 0,05$), что, безусловно, типично для инфицирования ВПГ 1-го и 2-го типа.

Оценка характера менструальной функции не выявила статистически значимых различий у женщин в обеих группах.

Мужчины в целом предъявляли жалобы несколько реже: из 80 участников основной группы это делали 43,75%, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, — 6,25% ($p < 0,01$), рис. 1.

Среди жалоб отмечались боли в тазовой области, дискомфорт в мошонке после семяизвержения, болезненные ощущения при прикосновении к коже,

жжение и дискомфорт на головке полового члена после полового контакта, пузырьковые высыпания на половом члене и в промежности, а также лабиальные высыпания (табл. 2).

Сопоставление данных по частоте жалоб в семейных парах показало, что у женщин из основной группы их выявляли на 15% чаще, чем у мужчин. Пациентки чаще всего жаловались на жжение в области наружных половых органов (36,3%), у мужчин этот симптом обнаруживался лишь в 10% случаев, при этом внутри семейных пар одновременно оба половых партнера испытывали жжение после полового контакта только в 2,5% случаев. У мужчин самой частой жалобой были боли в тазовой области (21,25%), у женщин этот симптом оказался редким и отмечался только у 5% пациентов (статистически значимых различий для этого показателя с группой сравнения не получено). Лабиальные герпетические высыпания при поражениях урогенитального тракта в семейных парах регистрировали примерно с одинаковой частотой среди половых партнеров: у женщин — в 11,25% случаев, у мужчин — в 12,5%, при этом у последних этот показатель не имел статистических различий между сравниваемыми группами.

Среди ранее диагностированных гинекологических заболеваний у женщин из основной группы статистически значимо чаще был выявлен аденомиоз (в 25%, $p < 0,001$) и эндометриоз яичника (7,5%, $p < 0,05$), тогда как в группе сравнения доминировал синдром поликистозных яичников (СПКЯ) у 7,24% ($p < 0,05$) участниц, который не был обнаружен в основной группе. При обследовании мужчин из семейных пар с нарушением репродуктивной функции в сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий по частоте ранее диагностированных урологических заболеваний.

В анамнезе среди соматических заболеваний у женщин из основной группы достоверно чаще регистрировали хронический цистит (31,25%, $p < 0,001$), хронический тонзиллит (21,25%, $p < 0,05$) и протрузии межпозвоночных дисков поясничного отдела (18,75%, $p < 0,05$), рис. 2.

Среди соматических заболеваний из анамнеза мужчин в основной группе статистически значимыми были хронический тонзиллит с частыми обострениями — до 3–4 раз в год (26,25%, $p < 0,05$) и протрузии межпозвоночных дисков, преимущественно в поясничном отделе (21,25%, $p < 0,05$), рис. 3.

Таблица 2
Жалобы мужчин в сравниваемых группах [таблица составлена авторами] / Complaints of men in the compared groups [table compiled by the authors]

Жалобы	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)
Боли в тазовой области	17 (21,25%)**	3 (4,35%)
Дискомфорт в мошонке после семяизвержения	6 (7,5%)*	0
Болезненность в паховой области	3 (3,75%)	1 (1,45%)
Парестезии в бедрах	7 (8,75%)*	0
Жжение, дискомфорт в области головки полового члена после полового контакта	8 (10%)*	1 (1,45%)
Пузырьковые высыпания	5 (6,25%)*	0
Болевые ощущения в мошонке при физической нагрузке	1 (1,25 %)	1 (1,45%)
Лабиальный герпес	10 (12,5%)	3 (4,35 %)

Примечание. * Различия достоверны, $p < 0,05$; ** различия достоверны, $p < 0,001$.

При гинекологическом осмотре у пациенток с ВПГ 1-го и 2-го типа достоверно чаще регистрировали трещины задней спайки (15%, $p < 0,001$), контактные кровотечения при осмотре в зеркалах (в 15%, $p < 0,05$), везикуло-эрозивные элементы на наружных половых органах (в 7,5%, $p < 0,05$). При бимануальном влагалищном исследовании в основной группе в 32,5% случаев пальпировалась увеличенная шаровидная матка, а в группе сравнения это было отмечено лишь в 4,35% случаев ($p < 0,001$). Паховые лимфоузлы были увеличены, как правило, с одной стороны, диаметром от 1 до 2 см, плотно-эластичной консистенции, легко сдвигаемые, безболезненные, у 27,5% женщин основной группы, а в группе сравнения — только у 7,3% ($p < 0,001$).

При урологическом осмотре у мужчин основной группы статистически значимо чаще выявляли очаговую гиперемию на головке полового члена (8,75%), везикулярные высыпания на наружных половых органах и в области промежности (6,25%), выделения из уретры слизисто-водянистого характера (8,75%), а также одностороннее увеличение паховых лимфоузлов (13,75%).

При УЗИ малого таза у женщин из основной группы достоверно чаще выявляли признаки аденомиоза, чем в группе сравнения, — 42% и 2,9% случаев соответственно ($p < 0,01$). Напротив, в группе сравнения статистически значимо чаще регистрировали признаки СПКЯ (10,14%), в то время как в основной группе симптомов этого процесса

не было обнаружено ни в одном случае ($p < 0,05$).

При оценке УЗИ простаты и мошонки у мужчин в сравниваемых группах существенных отличий не отмечено.

При оценке спермограммы статистически значимо чаще в основной группе были выявлены тератозооспермия (85% против 1,45% в группе сравнения, $p < 0,001$) и гемиспермия (11,25% в группе сравнения — 0%, $p < 0,05$). У 15 мужчин при проведении ЭМИС были обнаружены капсиды вируса герпеса во всех пробах.

При лабораторном обследовании культуральным методом у пациентов из основной группы обнаружен ВПГ 1-го и 2-го типа в отделяемом влагалища и цервикального канала у всех женщин и в сперме 100% мужчин. При исследовании отделяемого урогенитального тракта методом ПЦР ВПГ 1-го и 2-го типа выявили у 6,25% женщин, тогда как в сперме у мужчин выделить ВПГ 1-го и 2-го типа не удалось. В группе сравнения ВПГ 1-го и 2-го типа не был обнаружен ни у одного из супругов ни одним из перечисленных методов. Серологическое исследование в сравниваемых группах выявило IgG к ВПГ 1-го и 2-го типа у всех участников исследования; IgM к ВПГ 1-го и 2-го типа обнаружен у 3,75% женщин из основной группы; IgA к ВПГ 1-го и 2-го типа оказался положительным только в основной группе (90% женщин и 15% мужчин).

После назначения длительной противогерпетической супрессивной терапии в течение 1 года у 63,75% семейных пар

из основной группы была диагностирована беременность, которая в 86,3% случаев завершилась рождением здорового ребенка. В остальных случаях (13,7%) была зарегистрирована развивающаяся беременность на сроке до 10 недель.

Заключение

Таким образом, тщательный анализ полученных результатов комплексного клинического, лабораторного и ультразвукового обследования семейных пар с нарушениями репродуктивной функции позволил определить значимые признаки, указывающие на течение герпетического процесса в урогенитальном тракте. У женщин наиболее значимыми признаками оказались жжение и пузырьковые высыпания в области наружных половых органов, дизурия, гематурия, зуд в анусе. У мужчин более частыми симптомами были боли в тазовой области с парестезиями по внутренней поверхности бедра или без них, жжение в области головки полового члена после полового контакта, дискомфорт в мошонке после семяизвержения, пузырьковые высыпания в аногенитальной области.

При гинекологическом осмотре у женщин с ВПГ 1-го и 2-го типа статистически значимо чаще выявляли трещины задней спайки, везикуло-эрозивные элементы наружных половых органов, контактные кровотечения при осмотре в зеркалах; а при бимануальном влагалищном исследовании обнаруживали увеличенную шаровидную матку и увеличенные паховые лимфоузлы.

При урологическом осмотре признаки инфицирования выявляли нечасто, только примерно у каждого седьмого мужчины регистрировали одностороннее увеличение паховых лимфоузлов, у каждого десятого — очаговую гиперемию на головке полового члена, выделения из уретры слизисто-водянистого характера, реже — везикулярные высыпания на наружных половых органах и в области промежности. В то же время лабораторное исследование спермограммы у подавляющего большинства пациентов основной группы выявило аномалии строения сперматозоидов (тератозооспермию). Обнаружение ВПГ 1-го и 2-го типа культуральным методом в биоматериале из урогенитального тракта в 100% случаев наряду с наличием антител класса IgA или IgM (реже) подтверждает, что вирусологический метод остается наиболее информативным «золотым стандартом» для подтверждения значимо активной

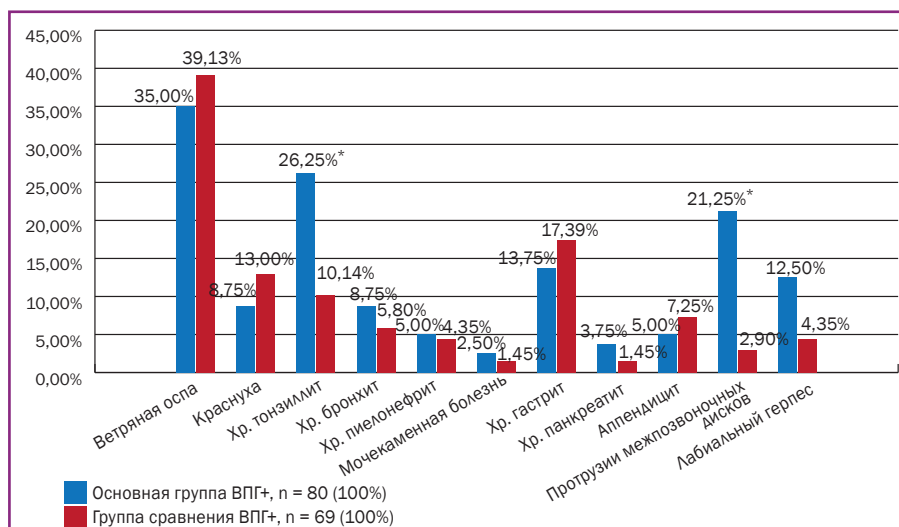


Рис. 3. Перенесенные соматические заболевания у мужчин сравниваемых групп (* различия достоверны, $p < 0,05$) [составлено авторами] / Postponed somatic diseases in men of compared groups (* differences are significant, $p < 0,05$) [compiled by the authors]

герпетической инфекции, связанной с ВПГ 1-го и 2-го типа, у обоих супругов. Это согласуется с данными других исследователей [6, 7] и, по-видимому, может быть связано с меньшим влиянием мутаций вируса на результаты, получаемые с помощью культурального метода. Статистически значимым маркером для диагностики рецидива герпетической инфекции у женщин является IgA. Для мужчин наиболее эффективным методом диагностики ВПГ 1-го и 2-го типа оказалась ЭМИС, однако, учитывая большую стоимость и длительные сроки выполнения, данное исследование сложно использовать в качестве рутинного метода повседневной практики.

Выводы

При обследовании семейных пар с нарушениями репродуктивной функции в виде бесплодия или неразвивающейся беременности необходимо учитывать вероятность поражения урогенитального тракта ВПГ 1-го и 2-го типа. Для подтверждения или исключения значимого инфицирования ВПГ следует учитывать жалобы, данные анамнеза и осмотра. Среди лабораторных методов для оценки значимости инфекции, связанной с ВПГ 1-го и 2-го типа, наиболее информативными методами являются культуральный и серологический с выявлением антител класса IgA. При подтверждении инфекции семейным парам следует назначать противогерпетическую терапию. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Посисеева Л. В. Коррекция инфекционных заболеваний в прегравидарной подготовке супружеских пар // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016; 4: 131-134.
[Posiseyeva L. V. Correction of infectious diseases in preconception preparation of married couples // Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2016; 4: 131-134.]
2. Абдулмеджидова А. Г., Рог К. В., Завалишина Л. Э., Куш А. А. Интрафолликулярное инфицирование вирусом простого герпеса ооцитов млекопитающих и человека // Вопросы вирусологии. 2014; 1 (59): 42-46.
[Abdulmedzhidova A. G., Rog K. V., Zavalishina L. E., Kushch A. A. Intrafollicular infection of mammalian and human oocytes with the herpes simplex virus // Voprosy virusologii. 2014; 1 (59): 42-46.]
3. Шушакова Е. К., Мешкова Н. А., Руженцова Т. А. Влияние инфицирования вирусом простого герпеса на репродуктивную функцию семейных пар // Вестник Ташкентской медицинской академии. 2021; 5: 202-205.
[Shushakova Ye. K., Meshkova N. A., Ruzhentsova T. A. Influence of infection with the herpes simplex virus on the reproductive function of couples // Vestnik Tashkentsoy meditsinskoy akademii. 2021; 5: 202-205.]
4. Куш А. А., Кистенёва Л. Б., Климова Р. Р., Чешик С. Г. Роль герпесвирусов в развитии заболеваний урогенитального тракта и бесплодия у женщин // Вопросы вирусологии. 2020; 6 (65): 317-325.
[Kushch A. A., Kistenëva L. B., Klimova R. R., Cheshik S. G. The role of herpes viruses in the development of diseases of the urogenital tract and infertility in women // Voprosy virusologii. 2020; 6 (65): 317-325.]
5. Шушакова Е. К., Мешкова Н. А., Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Руженцова Т. А. Значение вируса простого герпеса в развитии бесплодия у семейных пар // Медицинский алфавит. 2021; 32: 16-19.
[Shushakova Ye. K., Meshkova N. A., Khavkina D. A., Chukhlyayev P. V., Ruzhentsova T. A. Significance of herpes simplex virus in the development of infertility in couples // Meditsinskiy alfavit. 2021; 32: 16-19.]
6. Исаков Д. В., Исаков В. А. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика). СПб: СпецЛит, 2021. 539 с.
[Isakov D. V., Isakov V. A. Herpes simplex and herpes zoster (clinic, treatment and prevention). SPb: SpetsLit, 2021. p 539]
7. Марданлы С. Г., Симонова Е. Г., Симонов В. В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: ГГТУ, 2020. 316 с.
[Mardarly S. G., Simonova Ye. G., Simonov V. V. Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinic and laboratory diagnostics, epidemiology and prevention. Orekhovo-Zuyevo: GGTU, 2020. p 316]

Сведения об авторах:

Шушакова Екатерина Константиновна, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; ketlu@bk.ru
Маркина Вероника Сергеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-

стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; marver99@mail.ru
Николаева Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; nikolaeva008@list.ru
Руженцова Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе Федерального бюджетного учреждения науки Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора; 125212, Россия, ул. Адмирала Макарова, 10; профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней Частного учреждения образовательная организация высшего образования Московский медицинский университет «Реавиз»; 107564, Россия, Москва, ул. Краснобогатерская, 2, стр. 2; ruzhencova@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina K. Shushakova, Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; ketlu@bk.ru
Veronika S. Markina, 6th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; marver99@mail.ru
Svetlana V. Nikolaeva, MD, Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; nikolaeva008@list.ru
Tatyana A. Ruzhencova, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Clinical Work at the Federal Budgetary Institution of Science Moscow Gabrichesky Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; 10 Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russia; Professor, Head of the Department of Internal Diseases at the Private institution educational organization of higher education Moscow Medical University «Reaviz»; 2, b. 2 Krasnobogatyrskaya str., Moscow, 107564, Russia; University «Reaviz»; ruzhencova@gmail.com.

Поступила/Received 19.05.2022

Принята в печать/Accepted 26.05.2022

Кардиопротективные меры у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска и полиморбидностью

Резюме. В рамках IV международного образовательного форума «Российские дни сердца», проведенного в НМИЦ им. Алмазова в г. Санкт-Петербург, 22 июня прошел сателлитный симпозиум «Актуальная кардионеврология: кардиоваскулярные факторы риска и полиморбидность» при поддержке компании «Гриндекс». В контексте кардиопротекции терапевтический арсенал представлен относительно большим рядом препаратов, среди которых наибольшее внимание было уделено производным пиперазина (ранолазин и др.) и ингибиторам гамма-бутиробетаингидроксилазы (мельдоний): представлены доказательная база, показания и фармакодинамика препаратов. Одним из направлений симпозиума стали особенности патогенеза коморбидных состояний, определяющие основные принципы терапии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа. В качестве кардиальных цитопротекторов для этой группы пациентов прежде всего показаны средства, блокирующие окисление жирных кислот, — pFOX-ингибиторы (ранолазин, триметазидин, мельдоний). Проблемы поражения нервной системы при сахарном диабете 2 типа были представлены в рамках отдельного доклада. Препаратами, применение которых возможно для замедления прогрессирования диабетической нейропатии, являются ипидакрин и мельдоний. В качестве завершающего доклада были представлены результаты исследования «Астенические расстройства у пациентов кардиолога и невролога — по следам одного исследования». Благодаря сообщениям специалистов различных профилей докладчикам удалось полноценно охарактеризовать комплексного коморбидного пациента на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, а также продемонстрировать многочисленные возможности терапевтической коррекции кардиоваскулярных нарушений, в том числе посредством Милдроната, обладающего разнообразными механизмами действия и точками приложения, обуславливающими его широкие показания к применению.

Ключевые слова: кардиология, неврология, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, кардиопротекция, Милдронат, Ипигрикс.

Для цитирования: Кардиопротективные меры у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска и полиморбидностью // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 92-95.

Cardioprotective measures in patients with cardiovascular risk factors and polymorbidity

Abstract. 4th international educational forum «Russian Days of the Heart» took place in St. Petersburg, 22 June 2022. Its program included a satellite symposium «Actual cardioneurology: cardiovascular risk factors and polymorbidity» that was held with the support of the «Grindex» company. Therapeutic arsenal in the context of cardioprotection is represented by a relatively large number of drugs, among which the greatest attention was paid to piperazine derivatives (ranolazine etc.) and gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitors (Mildronate): the evidence base, indications and pharmacodynamics. Pathogenetic features of comorbidity determine the basic principles of the treatment of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. Partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibitors (ranolazine, trimetazidine, meldonium) are indicated as cardiac cytoprotectors for this group of patients. Nervous system affected by type 2 diabetes was also issued. Drugs that can be used to slow the progression of diabetic neuropathy are ipidacrine and meldonium. As a final report, the results of the study «Asthenic disorders in patients of a cardiologist and neurologist — in the wake of one study» were presented. Due to the multidisciplinary nature of reports the speakers were able to comprehend a complex comorbid patient at all stages of the cardiovascular disease continuum, as well as demonstrate numerous possibilities for the therapeutic correction of cardiovascular disorders, including through Mildronate pharmacodynamics and broad indications.

Keywords: cardiology, neurology, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, cardioprotection, Mildronate, Ipiatrix.

For citation: Cardioprotective measures in patients with cardiovascular risk factors and polymorbidity // Lechaschi Vrach. 2022; 7-8 (25): 92-95.

В рамках IV международно-го образовательного форума «Российские дни сердца», проведенного в НМИЦ им. Алмазова в г. Санкт-Петербург, 22 июня прошел сателлитный симпозиум «Актуальная кардионеврология: кардиоваскулярные факторы риска и полиморбидность» при поддержке компании «Гриндекс».

Председатель симпозиума, Недошивин Александр Олегович, д.м.н., профессор, ученый секретарь НМИЦ им. Алмазова, выступил с вводным докладом на тему «Кардиопротекция у пациентов с сосудистой коморбидностью».

Венцом эволюции концепции медицины является эра, в которой медицина основана на результате и ценности (outcome-based или value-based), где главными задачами являются использование эффективного лечения и получение ценного результата с точки зрения пациента. Такая концепция стала возможной благодаря изучению патогенеза и механизмов действия лечебных вмешательств, а также основам доказательной медицины. Если раньше в оценке патологии использовались преимущественно суррогатные маркеры, ориентированные на заболевание (такие как уровень СРБ, толщины бляшки и т. д.), то сейчас на первый план все чаще выходят результаты и исходы, ориентированные на пациента, — заболеваемость, смертность, улучшение симптомов и качества жизни, а также стоимость лечения.

В контексте кардиопротекции терапевтический арсенал представлен относительно большим рядом препаратов: производными пиперазина (ранолазин и др.), ингибиторами гамма-бутиробетаингидроксилазы (Милдронат®), антагонистами карнитин-пальмитоилтрансферазы-1, активаторами пируват-дегидрогеназного комплекса (дихлороацетат), модуляторами митохондриального ацетил-КоА, этилметилгидроксипиридина сукцинатами и коэнзимом Q10.

Доказательная база препарата ранолазина основана на различных исследованиях: в опросе по качеству жизни ERICA было показано, что использование препарата в комбинации с амлодипином в сравнении с контрольной группой действительно улучшало качество жизни пациентов со стенокардией. В другой работе, MERLIN-TIMI 36, было продемонстрировано снижение риска повторной ишемии у пациентов, принимающих ранолазин.

Изначально Милдронат® рассматривался как препарат, повышающий

работоспособность, однако в процессе накопления клинического опыта были отмечены его кардиопротективные свойства. Эффект препарата реализуется по двум направлениям: повышение биосинтеза оксида азота и снижение окисления жирных кислот с повышением окисления глюкозы. Милдронат® применяется в комплексной терапии подострых и хронических нарушений кровообращения мозга, терапии ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также при сниженной работоспособности, умственных и физических перегрузках. В своем докладе Александр Олегович представил результаты многочисленных исследований, посвященных изучению Милдроната: по данным отечественных авторов (Н. П. Кутишенко с соавт.), Милдронат® снижает частоту приступов стенокардии и потребность в применении нитроглицерина у пациентов с ИБС. Результаты крупного многоцентрового исследования MILSS II показали, что Милдронат® увеличивает время до развития приступа стенокардии и депрессии сегмента ST у пациентов с ИБС, а также переносимость физической нагрузки. Схожие результаты отмечались и у других авторов. На сегодняшний день Милдронат® активно применяется в амбулаторной практике как в пероральной форме, так и парентерально.

Следующий доклад с более детальным анализом результатов исследований у пациентов с ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), был представлен Стаценко Михаилом Евгеньевичем, профессором, д.м.н., проректором по НИР и заведующим кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского ГМУ.

Распространенность сердечной недостаточности (СН) в мире составляет 64 млн пациентов. За последние годы в России отмечается более чем двукратный прирост этого заболевания, при этом среднегодовая смертность среди пациентов с клинически выраженной ХСН составляет 12%, а традиционная терапия ХСН не обладает достаточной эффективностью. Не менее печальные тенденции наблюдаются по заболеваемости СД 2 типа: в настоящее время во всем мире от этого заболевания страдают около 500 млн человек, а ожидаемый прирост в ближайшие десятилетия составит более 50%.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД 2 типа в 3–4 раза выше аналогичных пока-

зателей среди той же возрастной группы у пациентов без диабета, а 80% больных с СД 2 типа умирают вследствие ССЗ, что делает актуальность этой проблемы крайне высокой. Особенности метаболизма миокарда у пациентов с СД определяются инсулинорезистентностью и «инсулинорезистентной кардиомиопатией», в основе которой лежит нарушение энергетического метаболизма, что проявляется в виде различных синдромов и патологических процессов: липотоксичность, симпатическая дисрегуляция, окислительный стресс и воспаление.

Понимание особенностей патогенеза таких коморбидных состояний определяет основные принципы терапии ССЗ при СД 2 типа: достижение целевого значения гликированного гемоглобина, устранение нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии, а также использование препаратов, оказывающих влияние на уменьшение окислительного стресса, нарушений гемокоагуляции, инсулинорезистентности и снижение гипоксии тканей. Реализация последнего принципа терапии возможна благодаря использованию цитопротекторов, механизм действия которых направлен на повышение работы миокарда за счет оптимизации синтеза аденозинтрифосфата митохондрий кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода.

В качестве кардиальных цитопротекторов для терапии ССЗ у пациентов с СД 2 типа прежде всего показаны средства, блокирующие окисление жирных кислот, — рFOX-ингибиторы (ранолазин, триметазидин, мельдоний). Эти средства повышают устойчивость миокарда к ишемии путем торможения скорости окисления жирных кислот внутри митохондрий (ранолазин, триметазидин) или ограничения транспорта жирных кислот через мембраны (мельдоний). Михаил Евгеньевич в качестве доказательной базы применения препаратов метаболического действия на миокард привел результаты исследования из журнала *American Heart Journal* (Fragasso et al.), согласно которым добавление триметазидина к стандартной терапии пациентов с ишемической кардиомиопатией и СД 2 типа способствовало улучшению показателей углеводного обмена. Среди особенностей использования этого препарата было отмечено, что при высоких концентрациях жирных кислот его действие прекращается и поэтому применение в критических ситуациях (инфаркт миокарда, острый болевой приступ) можно считать бесполезным. По данным другого

международного исследования, ранолазин, другой препарат из группы производных пиперазина, уменьшал частоту стенокардических приступов и потребность в нитроглицерине и способствовал достоверному снижению гликозилированного гемоглобина. Однако этот препарат не действует на фоне высоких концентраций жирных кислот и обладает слишком высокой скоростью метаболизма, в связи с чем применяется в 20-кратно большей дозировке, чем триметазидин.

Среди главных преимуществ применения Милдроната (мельдония) в докладе М. Е. Стаценко были отмечены возможности по повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, улучшению микроциркуляции через влияние на систему NO и стимуляцию ацетилхолиновых рецепторов эндотелия, гипополидемическое действие. По данным собственного исследования (М. Е. Стаценко и Е. Д. Евтерева), результаты которого были подробно представлены в докладе, применение Милдроната проявлялось в увеличении толерантности к выполнению физических нагрузок и снижении функционального класса СН, в росте глобальной сократительной функции сердца (что приводило к росту фракции выброса и уменьшению диастолической дисфункции левого желудочка при одновременном антиангинальном эффекте), нормализации вегетативного гомеостаза и снижении уровня СРБ, а также в улучшении качества жизни по данным Миннесотского опросника.

Проблемы поражения нервной системы при СД 2 типа были представлены в докладе Камчатнова Павла Рудольфовича, д.м.н., профессора кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Пирогова.

Во вступительном слове Павел Рудольфович отметил, что исторически внимание неврологов чаще привлекала болевая

форма нейропатии, хотя на самом деле намного более грозным является поражение вегетативных нервных волокон, что может приводить к тяжелым последствиям и угрожать жизни пациентов. Согласно концепции Эвинга, в первую очередь при СД страдают именно миелинизированные парасимпатические нервные волокна, что приводит к парасимпатической денервации, проявляющейся нарушениями регуляции сосудистого тонуса и сердечного ритма, дисфункцией кишечника и желчного пузыря, локальными трофическими нарушениями, эректильной дисфункцией и нейрогенным мочевым пузырем. Наиболее опасной формой вегетативной нейропатии является кардиальная, поскольку она нередко может приводить к фатальным сердечным аритмиям — 5-летний риск развития фатального исхода у таких пациентов возрастает на 50%.

Для борьбы с данными патологическими явлениями необходимо использовать все возможности терапевтического арсенала: витамины группы В, альфа-липоевую кислоту и другие средства. Одним из препаратов, применение которого возможно для замедления прогрессирования диабетической нейропатии, является Ипигрикс® (ипидакрин). По данным приведенного исследования Д. И. Ромейко с соавт., его применение способствует улучшению поверхностной чувствительности у пациентов с диабетической полинейропатией, а также улучшает динамику по клиническим симптомам заболевания, в том числе с точки зрения болевого синдрома, что не может быть объяснено лишь изменением концентрации ацетилхолина в синаптической щели.

По данным оригинального исследования (П. Р. Камчатнов и соавт.), группа пациентов, принимавшая Ипигрикс®, демонстрировала положительную динамику по шкале NSS: с 15-го дня лечения

регистрировалась тенденция к уменьшению значений, с 30-го дня она приобретала достоверный характер и достигала максимума к концу второго месяца лечения (рис. 1).

Кроме того, отмечалась более ранняя нормализация проб Ашнера — Даньини, Вальсальвы и ортостатической пробы при комбинированной терапии, включавшей ипидакрин, с 15-го дня лечения. Также в ходе исследования оценивалась динамика коэффициента восстановления вариабельности сердечного ритма — согласно полученным данным, к 8-й неделе разница в этом показателе между основной и контрольной группами была почти трехкратной (рис. 2).

Отдельное внимание в докладе П. Р. Камчатнова было уделено применению Милдроната у пациентов с ИБС и СД 2 типа. Неожиданными свойствами этого препарата оказались увеличение скорости проведения возбуждения по моторному и сенсорному волокнам (М. Е. Стаценко с соавт.). По более ранним экспериментальным данным той же группы авторов, Милдронат® улучшал чувствительность тканей к инсулину и снижал уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

С заключительным докладом выступила Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных нарушений НМИЦ терапии и профилактической медицины.

Тема представленного доклада — «Астенические расстройства у пациентов кардиолога и невролога — по следам одного исследования». Одним из наиболее ярких проявлений астенических расстройств является слабость у пациентов с COVID, являющаяся «визитной карточкой» таких больных. Однако лечение астенических состояний требовалось еще задолго до пандемии коронавирусной инфекции — это достига-

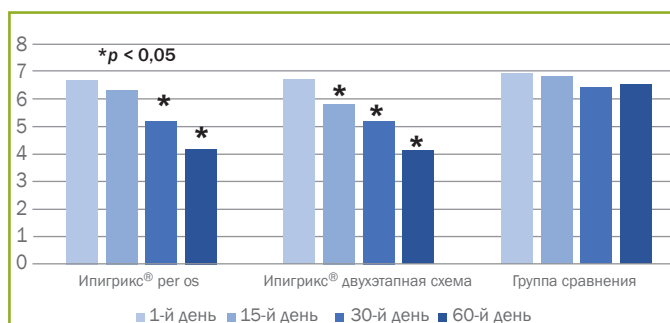


Рис. 1. Динамика значений по шкале NSS в группах, баллы [1] / Total scores on the NSS scale: response to therapy over time [1]

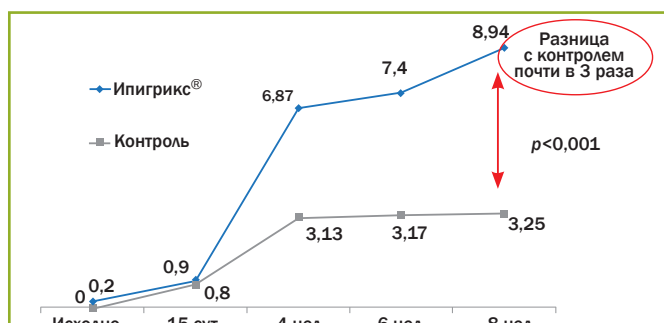


Рис. 2. Динамика коэффициента восстановления вариабельности сердечного ритма [1] / Heart rate variability recovery factor: response to therapy over time [1]

лось как средствами медикаментозной терапии (адаптогены, антигипоксанта, антиоксиданты и т. д.), так и немедикаментозными средствами (ЛФК, физиотерапия, психотерапия и другие). Целями такого лечения являются активация обмена и восстановления функций организма, повышение адаптации к нагрузкам и нормализация режима труда и отдыха. Препаратом, который выполняет функции сразу всех групп этих средств, является Милдронат® (рис. 3).

В 2021 году под руководством профессора А. И. Мартынова и под курацией В. Н. Шишковой было проведено исследование «Терапия препаратом Милдронат® у пациентов с жалобами на повышенную утомляемость и слабость при различных вариантах астении» (ТОНУС). Были сформированы следующие группы пациентов: получавшие 500/1000 мг Милдроната в сутки с курсом поливитаминов с постинфекционной астенией или астенией, не связанной с инфекцией; группу контроля составили пациенты, получавшие только поливитамины и базовую терапию. Согласно полученным данным, у пациентов, принимавших Милдронат®, отмечалось уменьшение симптомов астении по сравнению с исходным уровнем уже к 14-му дню терапии — как в группе постинфекционной астении, так и при астении, не связанной с инфекцией (рис. 4); также у пациентов этой группы было зафиксировано увеличение скорости выполнения заданий (рис. 5), вработываемости и психической устойчивости по сравнению с контролем.

Подводя итоги симпозиума, Александр Олегович отметил, что благодаря сообщениям специалистов различных профилей докладчикам удалось полноценно охарактеризовать комплексного коморбидного пациента на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, а также продемонстрировать многочисленные возможности терапевтической коррекции кардиоваскулярных нарушений, в том числе посредством Милдроната, обладающего разнообразными механизмами действия и точками приложения, обуславливающими его широкие показания к применению. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Камчатнов П. Р., Баранцевич Е. Р., Чугунов А. В. и др. Эффективность применения ипидакрина

- 1 АНТИГИПОКСАНТ — улучшает утилизацию кислорода, ↓ потребность в O_2 органов и тканей, ↑ устойчивость к гипоксии
- 2 АНТИОКСИДАНТ — ↓ интенсивность перекисного окисления липидов, ↑ активность эндогенных антиоксидантов, ↓ окислительный стресс
- 3 ЦИТОПРОТЕКТОР — перестраивает энергетический метаболизм, ↑ его эффективность, ↓ образование свободных радикалов
- 4 ВАЗОКОРРЕКТОР — ↑ выработку оксида азота, ↓ интенсивность его свободнорадикальной инактивации, ↓ дисфункцию эндотелия сосудов
- 5 ЭНЕРГОКОРРЕКТОР — ↑ окисление ЖКХ, ↑ интенсивность окисления глюкозы, ↑ энергетический потенциал клетки в условиях дефицита кислорода



Рис. 3. Комплексное действие Милдроната [2] / Complex pharmacodynamics of Mildronate [2]



Рис. 4. Динамика симптомов астении в ветви исследования ТОНУС 2 (пациенты с астенией и хроническими ишемическими заболеваниями сердца и мозга) [3] / Symptoms of asthenia in the TONUS 2 study (patients with asthenia and chronic ischemic diseases of the heart and brain): response to therapy over time [3]



Рис. 5. Динамика показателей внимания и работоспособности (ТОНУС 2 — пациенты с астенией и хроническими ишемическими заболеваниями сердца и мозга) [3] / Indicators of attention and performance in the TONUS 2 study (patients with asthenia and chronic ischemic diseases of the heart and brain): response to therapy over time of [3]

у пациентов с диабетической полиневропатией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14 (3): 38-43.

[Kamchatnov P. R., Barantsevich E. R., Chugunov A. V., Kabanov A. A., Abusueva B. A. The efficacy ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2022; 14 (3): 38-43.]

2. Шишкова В. Н., Зотова Л. И., Малюкова Н. Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией // Врач. 2018; (6): 39-44.

[Shishkova V. N., Zotova L. I., Mal'yukova N. G. The possibility of enhancing the efficiency

of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia // Vrach. 2018; (6): 39-44.]

3. Шишкова В. Н., Мартынов А. И. Перспективы в лечении астении врачами первичного звена: обзор результатов исследования ТОНУС // Нервные болезни. 2022; 1: 50-61. [Shishkova V. N., Martynov A. I. Perspectives for asthenia treatment by primary care physicians: a review of data from the TONUS clinical trial // Neurological diseases. 2022; 1: 50-61.]

Поступила/Received 13.07.2022

Принята в печать/Accepted 15.07.2022

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Анестезиология и реаниматология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	05.09-30.09	3 нед
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей «общая врачебная практика (семейная медицина)», «педиатрия», «терапия»; при стаже работы по специальности «гастроэнтерология» от 5 до 10 лет	05.09-23.12	4 мес
Диетология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей «общая врачебная практика (семейная медицина)», «педиатрия», «терапия», «гастроэнтерология», «эндокринология»; при стаже работы по специальности «диетология» от 5 до 10 лет	05.09-23.12	4 мес
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики	05.09-23.12	4 мес
Офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва	Офтальмологи	05.09-30.09	3 нед
Нефрология	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	05.09-26.12	4 мес
Актуальные вопросы нефрологии и диализа	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи, урологи, анестезиологи-реаниматологи, трансплантологи, хирурги	12.09-07.10	1 мес
Паллиативная медицинская помощь пациентам с хронической болью	МГМСУ, кафедра паллиативной медицины ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.09-16.09	1 нед
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), педиатры, пульмонологи, оториноларингологи, дерматовенерологи, анестезиологи-реаниматологи, офтальмологи, урологи, стоматологи, эндокринологи, неврологи	05.09-01.10	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	05.09-01.10	1 мес
Диетология и нутрициология в практике врача клинической специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, эндокринологи, генетики, нефрологи, неврологи, неонатологи, кардиологи, хирурги, онкологи, наркологи, психиатры, урологи, пульмонологи	03.10-28.11	2 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты	01.09-28.09	1 мес
Диетология	МГМУ, кафедра гигиены питания и токсикологии ИПО, Москва	Диетологи	19.09-14.10	1 мес
Бактериология	МГМУ, кафедра инфектологии и вирусологии ИПО, Москва	Бактериологи	12.09-07.10	1 мес
Неврология	МГМУ, кафедра нервных болезней ИПО, Москва	Неврологи	05.09-30.09	1 мес
Гастроэнтерология	МГМУ, кафедра терапии ИПО, Москва	Гастроэнтерологи	03.10-28.10	1 мес

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и урогенитальные инфекции)



Совместим и хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами¹



Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



P N000017/01
P N001142/02
P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ ВИФЕРОН® Суппозитории – совместимы и хорошо сочетаются с антибиотиками, химиопрепаратами, глюкокортикостероидами, ВИФЕРОН® Гель/Мазь – взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлено.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; nnoi.ru

³ pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и www.cochrane.org

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ² И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА³**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ⁴



**ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ⁵



**90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ⁶



BIOTENHOS

ALFLUTOP.RU

ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

BIOTENHOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, к. 6,
тел. +7 (495) 150-24-711.

1. Согласно данным базы ООО «Айкьювида Соловьев» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация ЕРМРА). 2. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Светлова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматология. 4. В фармакотерапевтической группе «репарации стимулятор природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп ПН*012210/01. 5. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; №2. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПН*012210/01 grls.rosminzdrav.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

РЕКЛАМА