

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 12 2022



КАРДИОЛОГИЯ



ГИНЕКОЛОГИЯ

• Факторы, влияющие на уровень адипонектина в раннем постинфарктном периоде • Возможности влияния телемедицины на уровень артериального давления • Эффективность применения эплеренона в клинической практике с позиций доказательной медицины

• Вторичная профилактика цервикального рака: современный подход • Особенности эндометриозных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе • Органосохраняющие технологии при шейной беременности • Патология эндометрия в перименопаузальном периоде

Эндокринология

• Фармакологическая коррекция показателей углеводного и липидного обменов • Множественные аутоиммунные эндокринопатии

Страничка педиатра

• Мультипрофессиональный подход к диагностике нарушений в системе коагуляции у детей • Антибиотик-ассоциированный синдром при коронавирусной инфекции

Актуальная тема

• Эффективность нутритивной поддержки при комплексном восстановительном лечении после COVID-19 • Отоневрологические последствия острых инфекционных ЛОР-заболеваний • Лейомиома кожи из мышц, поднимающих волос • Пневмония при коинфекции ВИЧ/COVID-19

Актуальная тема. Неврология

• Индивидуальный подход к медикаментозной коррекции пациентов с нейропатической болью

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

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

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 № 12 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 — 20.12.2022 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 по заказу ООО «НЬЮ ПРИНТ» в типографии ОАО «Альянс

«Югполиграфиздат» 400001, г. Волгоград, ул. КИМ, 6. Тел.: (8442) 26-60-10

Заказ № 3295/2576нп

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.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 25 № 12 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 Kyrtikova

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

E-mail: pract@osp.ru

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

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

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

Moscow, 127254, Russia

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

© 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 — 20.12.2022

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

Printed by order of LLC «N'YU PRINT» in the printing house of JSC «Al'yans

«Yugpoligrafizdat» 6 KIM st., Volgograd, 400001, Russia. Tel.: (8442) 26-60-10

Order No. 3295/2576нп

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.

PRESIDENT MICHAIL Borisov
DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina
COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечащий Врач

ТОМ 25 № 12 2022

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

Кардиология

Cardiology

- 6 **Факторы, влияющие на уровень адипонектина в раннем постинфарктном периоде/** М. А. Мельникова, В. И. Рузов, Р. Х. Гимаев, Р. Р. Миннабетдинова, А. М. Ибрахим
- 6 **Factors affecting the level of adiponectin in the early post-infarction period/** M. A. Melnikova, V. I. Ruzov, R. H. Gimaev, R. R. Minnabetdinova, A. M. Ibrahim
- 11 **Возможности влияния телемедицины на уровень систолического артериального давления у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией/** Ф. Ф. Гаджиева, В. А. Азизов, А. А. Агаев, Г. Ш. Ширалиева
- 11 **Possibilities of telemedicine influence on the level of systolic blood pressure in patients with diabetes mellitus in combination with arterial hypertension/** F. F. Hajiyeva, V. A. Azizov, A. A. Agayev, G. Sh. Shiraliev
- 16 **Эффективность применения эплеренона в клинической практике с позиций доказательной медицины (двадцать лет на страже жизни)/** А. Г. Евдокимова, Р. И. Стрюк, В. В. Евдокимов, А. К. Каптаева
- 16 **The effectiveness of eplerenone in clinical practice from the standpoint of evidence-based medicine (twenty years on the guard of life)/** A. G. Evdokimova, R. I. Stryuk, V. V. Evdokimov, A. K. Kaptaeva
- 26 **Вторичная профилактика цервикального рака: современный подход к диагностике/** Т. В. Клинышкова
- 26 **Secondary prevention of cervical cancer: a modern approach to diagnosis/** T. V. Klinyshkova
- 32 **Особенности локализации, частоты встречаемости и сочетанности эндометриодных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе/** Ф. Т. Алиева, Д. В. Брюнин
- 32 **Features of localization, frequency of occurrence and combination of endometrioid lesions in recurrent external genital endometriosis/** F. T. Aliyeva, D. V. Bryunin
- 36 **Опыт применения органосохраняющих технологий в лечении пациенток с шеечной беременностью/** М. С. Селихова, М. А. Яхонтова, А. А. Смольянинов
- 36 **Support role undifferentiated connective tissue dysplasia in genital organ rolapse evolution/** M. S. Selikhova, M. A. Yakhontova, A. A. Smolyaninov
- 41 **Особенности патологии эндометрия в перименопаузальном периоде/** Ф. Т. Алиева, Д. В. Брюнин
- 41 **The characteristics of the endometrial pathology in premenopausal period/** F. T. Aliyeva, D. V. Bryunin

Гинекология

Gynecology

Эндокринология

Endocrinology

- 44 К вопросу о фармакологической коррекции показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом/ В. В. Скворцов, Э. А. Малякина, Г. И. Малякин

- 44 An addition to pharmacological correction of carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome/ V. V. Skvortsov, E. A. Malyakina, G. I. Malyakin

- 51 Множественные аутоиммунные эндокринопатии/ В. В. Смирнов, И. Д. Гурова

- 51 Autoimmune polyglandular syndromes/ V. V. Smirnov, I. D. Gurova

Страничка педиатра

Pediatrician's page

- 59 Мультипрофессиональный подход к диагностике нарушений в системе коагуляции у детей с различной патологией/ О. Б. Гордеева, М. С. Карасева, Д. Е. Лаврецкий, М. А. Бабайкина, Н. Д. Ватакмадзе, М. А. Солошенко, Г. В. Ревуненков, Э. А. Абашидзе, М. В. Егорова

- 59 Multidisciplinary approach to the diagnosis of disorders of coagulation system in children with various pathologies/ O. B. Gordeeva, M. S. Karaseva, D. E. Lavretsky, M. A. Babaykina, N. D. Vashakmadze, M. A. Soloshenko, G. V. Revunenkov, E. A. Abashidze, M. V. Egorova

- 67 Антибиотик-ассоциированный синдром при коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2/ Л. Б. Голден, А. А. Плоскирева

- 67 Antibiotic-associated syndrome in SARS-CoV-2 coronavirus infection/ L. B. Golden, A. A. Ploskireva

Актуальная тема

Topical theme

- 74 Эффективность нутритивной поддержки при комплексном восстановительном лечении пациентов, перенесших COVID-19/ А. А. Зуйкова, Д. Ю. Бугримов, О. Н. Красноруцкая

- 74 The effectiveness of nutritional support in the complex rehabilitation treatment of patients after COVID-19/ A. A. Zuikova, D. Yu. Bugrimov, O. N. Krasnorutskaya

- 79 Отоневрологические и неврологические последствия острых инфекционных ЛОР-заболеваний/ О. В. Зайцева

- 79 Otoneurological and neurological consequences of acute infectious ENT diseases/ O. V. Zaytseva

- 86 Индивидуальный подход к медикаментозной коррекции пациентов с нейропатической болью/ Э. Ю. Соловьева, И. П. Амелина, Э. К. Плиева

- 86 Individual approach to drug correction of patients with neuropathic pain/ E. Yu. Soloveva, I. P. Amelina, E. K. Plieva

- 96 Лейомиома кожи из мышц, поднимающих волос: описание нового клинического синдрома — миалгии в фазу быстрого сна (клиническое наблюдение)/ И. А. Кузнецов, М. М. Кохан, В. А. Игликов, И. Д. Кузнецов, М. К. Кузнецова, Е. В. Редкина

- 96 Cutaneous leiomyoma of muscles lifting hair: description of a new clinical syndrome — myalgia in the rem sleep phase (clinical case)/ I. A. Kuklin, M. M. Kokhan, V. A. Iglukov, I. D. Kuznetsov, M. K. Kuklina, E. V. Redkina

- 100 Тяжелая пневмония при коинфекции ВИЧ/COVID-19 (случай из практики)/ З. Г. Тагирова, Ж. Б. Понезева, В. В. Макашова, С. В. Шабалина, С. А. Магомедова, З. М. Даниялбекова, И. Т. Шахбанов

- 100 Severe pneumonia in HIV/COVID-19 co-infection (case study)/ Z. G. Tagirova, Zh. B. Ponezheva, V. V. Makashova, S. V. Shabalina, S. A. Magomedova, Z. M. Daniyalbekova, I. T. Shakhbanov

Alma-mater

- 104 Последипломное образование

- 104 Postgraduate education

Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Редакционный совет

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, детского 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. Друж, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
М. И. Дубровская, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. М. Желтикова, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
Н. В. Зильберберг, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-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 ОПП (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. Рудикова, д. м. н., профессор кафедры АгПФ 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. Фаткулина, 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. Lopatkin 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

Факторы, влияющие на уровень адипонектина в раннем постинфарктном периоде

М. А. Мельникова¹, ORCID: 0000-0002-9724-8031, maschulka1@rambler.ru

В. И. Рузов², ORCID: 0000-0001-7510-3504, viruzov@yandex.ru

Р. Х. Гимаев², ORCID: 0000-0003-3731-3804, cagkaff1998@yandex.ru

Р. Р. Миннабетдинова², ORCID: 0000-0002-7234-9530, minnabetdinovar@yandex.ru

А. М. Ибрахим², ORCID: 0000-0003-3309-9070, amina.ibrahim@gmail.com

¹ Государственное учреждение здравоохранения Городская поликлиника № 5; 432067, Россия, Ульяновск, просп. Созидателей, 11

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ульяновский государственный университет; 432067, Россия, Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Резюме. Инфаркт миокарда — это состояние, при котором происходит ряд гемодинамических, воспалительных и метаболических нарушений. После перенесенного инфаркта миокарда многие пациенты имеют неблагоприятный прогноз. В этой связи существует острая необходимость в биомаркере количественного анализа крови, который эффективно оценивал бы состояние и резерв сердечной мышцы, а также прогноз в раннем постинфарктном периоде. В последнее время уделяется большое внимание исследованию роли адипонектина в прогнозе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде. Множество исследований посвящено роли адипонектина при сердечно-сосудистых заболеваниях, но его роль в постинфарктном периоде противоречива. Целью данного исследования было изучить гендерные особенности уровня адипонектина в раннем постинфарктном периоде (30–40 сутки) у пациентов, перенесших коронарное стентирование, а также определить взаимосвязь данного биомаркера с толщиной эпикардального жира и стенозом коронарных артерий 4-й степени. В исследование включили 93 пациентов (55 мужчин и 38 женщин) с впервые возникшим инфарктом миокарда, перенесших коронарную реваскуляризацию. Пациенты были рандомизированы в группы. Больные первой группы (37 мужчин и 18 женщин) не получали терапию с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний до впервые возникшего инфаркта миокарда. Больные второй группы (18 мужчин и 20 женщин) получали терапию для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия, направленная на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, стабильная стенокардия), предполагала регулярный прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов и антиагрегантов. В ходе исследования обнаружено, что стеноз 4-й степени одного коронарного сосуда достоверно чаще встречается у мужчин, не получающих профилактическую терапию в отношении сердечно-сосудистых заболеваний до впервые возникшего инфаркта миокарда; стеноз 4-й степени двух коронарных сосудов достоверно чаще встречается у мужчин, получающих терапию с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний до впервые возникшего инфаркта миокарда; высокие уровни адипонектина в раннем постинфарктном периоде ассоциируются с многососудистым поражением коронарных артерий вне зависимости от получаемой терапии для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний до впервые возникшего инфаркта миокарда.

Ключевые слова: адипонектин, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ранний постинфарктный период.

Для цитирования: Мельникова М. А., Рузов В. И., Гимаев Р. Х., Миннабетдинова Р. Р., Ибрахим А. М. Факторы, влияющие на уровень адипонектина в раннем постинфарктном периоде // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 6–10. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.001

Factors affecting the level of adiponectin in the early post-infarction period

Maria A. Melnikova¹, ORCID: 0000-0002-9724-8031, maschulka1@rambler.ru

Viktor I. Ruzov², ORCID: 0000-0001-7510-3504, viruzov@yandex.ru

Rinat H. Gimaev², ORCID: 0000-0003-3731-3804, cagkaff1998@yandex.ru

Rumiya R. Minnabetdinova², ORCID: 0000-0002-7234-9530, minnabetdinovar@yandex.ru

Amina M. Ibrahim², ORCID: 0000-0003-3309-9070, amina.ibrahim@gmail.com

¹ State healthcare Institution City polyclinic No. 5; 11 Sozidatelei ave., Ulyanovsk, 432067, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 L. Tolstoy Street, Ulyanovsk, Russia, 432067

Abstract. Myocardial infarction is a condition in which a number of hemodynamic, inflammatory and metabolic disorders occur. After myocardial infarction, many patients have a poor prognosis. In this regard, there is an urgent need for a quantitative blood test biomarker

that would effectively assess the state and reserve of the heart muscle, as well as the prognosis in the early post-infarction period. Recent studies have paid great attention to the role of adiponectin in the prognosis of adverse cardiovascular events in the post-infarction period. Many studies have focused on the role of adiponectin in cardiovascular disease, but its role in the post-infarction period is controversial. The aim of the study was to study the gender characteristics of the adiponectin level in the early post-infarction period (30-40 days), in patients who underwent coronary stenting, as well as to determine the relationship of this biomarker with epicardial fat thickness and coronary artery stenosis of the 4th degree. The study included 93 patients (55 men and 38 women) with a first-time myocardial infarction who underwent coronary revascularization. The patients were randomized into groups. Patients of the first group (37 men and 18 women) did not receive therapy for the prevention of cardiovascular diseases before the first myocardial infarction. Patients of the second group (18 men and 20 women) received therapy for the prevention of cardiovascular diseases. Therapy aimed at the prevention of cardiovascular diseases (arterial hypertension, stable angina pectoris) included regular intake of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins and antiplatelet agents. The study revealed: stenosis of the 4th degree of the 1st coronary vessel is significantly more common in men who do not receive therapy for the prevention of cardiovascular diseases before the first myocardial infarction; stenosis of the 4th degree of the 2nd coronary vessels was significantly more common in men receiving therapy for the prevention of cardiovascular diseases before the first myocardial infarction; high levels of adiponectin in the early post-infarction period are associated with multivessel damage to the coronary arteries, regardless of the received therapy for the prevention of cardiovascular diseases before the first myocardial infarction.

Keywords: adiponectin, myocardial infarction, acute coronary syndrome, early postinfarction period.

For citation: Melnikova M. A., Ruzov V. I., Gimaev R. H., Minnabetdinova R. R., Ibrahim A. M. Factors affecting the level of adiponectin in the early post-infarction period // Lechaschi Vrach. 2022; 12 (25): 6-10. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.001

Инфаркт миокарда (ИМ) — одно из самых тяжелых осложнений ишемической болезни сердца (ИБС). По данным разных исследований от 5% до 15% пациентов умирают в острой стадии данного заболевания [1]. Однако после перенесенного ИМ многие пациенты имеют неблагоприятный прогноз. В связи с этим существует острая необходимость в биомаркере количественного анализа крови, который эффективно оценивал бы состояние и резерв сердечной мышцы, а также прогноз в раннем постинфарктном периоде. Множество исследований посвящено роли адипонектина при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), но его роль в постинфарктном периоде противоречива.

Адипонектин представляет собой специфический для адипоцитов цитокин, который в них же и секретируется [2]. Гипоадипонектемия и гиперадипонектемия связаны с различными заболеваниями [3, 4]. При наличии ИБС у пациента уровень адипонектина может служить потенциальным прогностическим биомаркером [5]. Однако имеются противоречивые данные о значении уровня адипонектина для прогнозирования сердечно-сосудистых событий (ССС) [6]. Одни исследования выявили взаимосвязь между низким уровнем адипонектина и стабильной стенокардией [7, 8], в других такая связь не установлена [9, 10]. Имеются данные о том, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) высокие уровни адипо-

нектина связаны с более тяжелым течением заболевания и более высоким риском неблагоприятного исхода [11, 12]. Цель исследования: изучить гендерные особенности уровня адипонектина в раннем постинфарктном периоде (30-40 суток) у пациентов, перенесших коронарное стентирование, а также определить взаимосвязь данного биомаркера с толщиной эпикардального жира и стенозом коронарных артерий 4-й степени.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 93 пациентов (55 мужчин и 38 женщин) с впервые возникшим ИМ, перенесших коронарную реваскуляризацию. В результате рандомизации все они разделены на группы. Больные первой группы (37 мужчин и 18 женщин) не получали терапию с целью профилактики ССЗ до впервые возникшего ИМ. Больные второй группы (18 мужчин и 20 женщин) получали терапию для профилактики ССЗ. Терапия, направленная на профилактику ССЗ (артериальная гипертензия, АГ; стабильная стенокардия), предполагала регулярный прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статинов и антиагрегантов. В табл. 1 представлена клиническая характеристика участников исследования.

Достоверно значимые различия внутри групп женщин и мужчин выявлены только у пациентов с АГ, при этом

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, перенесших коронарную реваскуляризацию после ИМ [таблица составлена авторами] / Clinical characteristics of patients who underwent coronary revascularization after myocardial infarction [table compiled by the authors]

Параметры, ед.	Пациенты, получавшие терапию по профилактике ССЗ до впервые возникшего ИМ		Пациенты, не получавшие терапию по профилактике ССЗ до впервые возникшего ИМ	
	Мужчины (n = 25)	Женщины (n = 23)	Мужчины (n = 31)	Женщины (n = 16)
Возраст, лет	61 ± 4,47	59 ± 3,7	56 ± 1,44	62 ± 4,41
Вес, кг	80 ± 11,6	80 ± 10,6	82,5 ± 11,4	77 ± 11
Рост, см	173,5 ± 6,7	159 ± 5,9	174 ± 6,2	160 ± 4,7
ИМТ	26,73 ± 1,95	30,85	27,08	29,69
Сопутствующая патология: АГ	n = 17 (85%)	n = 19 (95%)	n = 5 (12%)	n = 3 (13%)

Примечание. * — различия внутри групп достоверны (p < 0,05).

следует отметить, что пациенты, не получавшие терапию по профилактике ССЗ до развития ИМ, на амбулаторном этапе не наблюдались (контроль артериального давления (АД) не проводили, либо проводили не регулярно), что не исключает в данной группе пациентов диагноза АГ.

В каждой группе вычислялась частота выявляемости окклюзированных сосудов после коронарной реваскуляризации (4-я степень стеноза согласно коронарографической классификации поражения артерий).

Всем пациентам на 30–40 сутки определялся уровень адипонектина методом иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа с использованием двух типов специфических высокоаффинных антител к этому белку. Использовался реактив Adiponectin ELISA E09.

Всем взятым в исследование пациентам на 30–40 сутки проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) для определения толщины эпикардального жира в систолу и диастолу. Эхокардиография проводилась на аппарате «Ассивих А30» (Корея). Данный показатель измерялся в В-режиме в парастернальной позиции по длинной и короткой осям левого желудочка (ЛЖ) в конце систолы и диастолы по линии, которая проводилась перпендикулярно свободной стенке миокарда правого желудочка (ПЖ) в трех сердечных циклах. Вычислялся средний показатель из трех последовательных величин.

Из исследования исключались пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, повторной реваскуляризацией коронарных артерий, аневризмой ЛЖ, постоянной формой мерцательной аритмии, пороками сердца, морбидным ожирением 3-й степени, с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Statistica, использованием непараметрического критерия Манна – Уитни и критерия Хи-квадрат для

таблиц сопряженности 2×2 . Критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены как $Me (Q25, Q75)$, где Me – медиана, $Q25$; $Q75$ – доверительный интервал.

Результаты

Показатели уровня адипонектина и толщины эпикардального жира у пациентов, перенесших впервые возникший ИМ, представлены в табл. 2 и 3. Сравнительная оценка толщины эпикардального жира в систолу и диастолу внутри групп мужчин и женщин достоверно значимых различий не выявила.

В данной работе сопоставлялось количество окклюзированных и субокклюзированных сосудов (4-я степень стеноза) у мужчин и женщин после впервые возникшего ИМ (табл. 4).

При сравнении внутри группы мужчин, получающих и не получающих терапию по ИБС и АГ до впервые возникшего ИМ, обнаружилось, что стеноз 4-й степени одного коронарного сосуда достоверно чаще встречался в группе мужчин, не получающих профилактическую терапию ССЗ ($\chi^2 = 3,62$, $p = 0,04$), тогда как в группе мужчин, получающих профилактическое лечение, достоверно чаще выявлялся стеноз 4-й степени двух коронарных сосудов ($\chi^2 = 3,2$, $p = 0,04$). Стеноз 4-й степени трех коронарных сосудов внутри группы мужчин достоверно значимых различий не выявил ($\chi^2 = 0,91$, $p = 0,33$). При сравнении внутри группы женщин, получающих и не получающих профилактическую терапию ССЗ, достоверно значимых различий по частоте встречаемости не выявлено.

В данном исследовании проведена корреляция количества коронарных артерий с 4-й степенью стеноза и уровня адипонектина в раннем постинфарктном периоде (табл. 5).

Таблица 2

Показатели уровня адипонектина у мужчин и женщин в раннем постинфарктном периоде, перенесших коронарную реваскуляризацию [таблица составлена авторами] / Indicators of adiponectin levels in men and women in the early post-infarction period who underwent coronary revascularization [table compiled by the authors]

Показатель, ед.	Мужчины		Женщины	
	не получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 37	получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 18	не получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 18	получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 20
Адипонектин, мкг/мл	4,25 (3,55; 7,48)	6,37 (5,06; 8,02)	6,1 (5,1; 6,31)	4,64 (3,98; 5,96)

Примечание. * Различия внутри групп достоверны ($p < 0,05$). Достоверно значимые различия по уровню адипонектина в представленных группах не выявлены.

Таблица 3

Толщина эпикардального жира в систолу и диастолу у пациентов, перенесших коронарное стентирование после впервые возникшего ИМ [таблица составлена авторами] / Thickness of epicardial fat in systole and diastole in patients who underwent coronary stenting after the first myocardial infarction [table compiled by the authors]

Показатель, ед	Мужчины		Женщины	
	не получавшие терапию до впервые возникшего ИМ n = 37	получавшие терапию до впервые возникшего ИМ n = 18	не получавшие терапию до впервые возникшего ИМ n = 18	получавшие терапию до впервые возникшего ИМ n = 20
Толщина эпикардального жира в систолу, мм	3,3 (2,2; 5,05)	3,5 (2,4; 4,5)	4,05 (3,2; 5,2)	3,9 (3,6; 5,2)
Толщина эпикардального жира в диастолу, мм	1,4 (1; 2,5)	1,2 (0,8; 2,1)	1,6 (1,1; 2,2)	1,5 (1,1; 2,2)

Примечание. * Различия внутри групп достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 4

Гендерная взаимосвязь стеноза 4-й степени коронарных сосудов у пациентов, получавших и не получавших терапию по профилактике ССЗ, перенесших впервые возникший ИМ [таблица составлена авторами] / Gender interrelation of stenosis of the 4th degree of coronary vessels in patients receiving and not receiving therapy for the prevention of cardiovascular diseases, who suffered a myocardial infarction for the first time [table compiled by the authors]

	4-я степень стеноза одного коронарного сосуда	4-я степень стеноза двух коронарных сосудов	4-я степень стеноза трех коронарных сосудов
Мужчины, не получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 37	N = 28 75%	N = 6 16%	N = 3 4%
Мужчины, получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 18	N = 9 50%	N = 6 34%	N = 3 16%
Женщины, не получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 18	N = 9 50%	N = 7 38%	N = 2 12%
Женщины, получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 20	N = 10 50%	N = 8 40%	N = 2 10%

Таблица 5

Уровень адипонектина у мужчин и женщин в зависимости от количества коронарных сосудов со стенозом 4-й степени в раннем постинфарктном периоде [таблица составлена авторами] / The level of adiponectin in men and women, depending on the number of coronary vessels with grade 4 stenosis in the early postinfarction period [table compiled by the authors]

Показатель, ед.		4-я степень стеноза одного коронарного сосуда	4-я степень стеноза двух коронарных сосудов	4-я степень стеноза трех коронарных сосудов
Адипонектин, мкг/мл	Мужчины, не получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 37	4,25 (3,5; 7,1)	3,7 (3,15; 4,71)	10,9 (10,7; 12,7)*
	Мужчины, получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 18	6,8 (6,02; 7,5)	4,78 (3,62; 5,65)	8,27 (7,25; 8,89)*
	Женщины, не получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 18	5,1 (4,21; 8,64)	6,1 (5,84; 6,31)	6,31 (4,98; 8,2)
	Женщины, получавшие терапию до впервые возникшего ИМ, n = 20	3,49 (2,9; 3,89)	4,64 (4,34; 4,9)	6,24 (5,96; 6,78)

Примечание. * Различия внутри групп достоверны ($p < 0,05$).

При сравнении внутри группы мужчин достоверное увеличение уровня адипонектина выявлено у пациентов с 4-й степенью стеноза трех коронарных сосудов вне зависимости от получаемого лечения до впервые возникшего ИМ. При сравнительной оценке внутри группы женщин достоверно значимые различия по уровню адипонектина не выявлены.

Обсуждение

Таким образом, в данном исследовании уровень адипонектина в раннем постинфарктном периоде достоверно не различался внутри групп женщин и мужчин, получавших и не получавших профилактическую терапию ССЗ до впервые возникшего ИМ. Достоверно значимые различия в толщине эпикардального жира внутри групп мужчин и женщин не выявлены, что говорит об отсутствии зависимости уровня адипонектина от толщины эпикардального жира в раннем постинфарктном периоде.

Анализируя результаты, приведенные в табл. 4, можно сделать вывод, что у мужчин, не получающих лечение до впервые возникшего ИМ, достоверно чаще встречается стеноз 4-й степени одного коронарного сосуда, что, вероятно, связано с менее длительным анамнезом ИБС в отличие от мужчин, получающих профилактическую терапию до развития ИМ, у которых достоверно чаще встречался стеноз 4-й степени двух коронарных сосудов, что, в свою очередь, связано с более длительным анамнезом ИБС и АГ. Внутри группы женщин достоверно значимые разли-

чия по частоте встречаемости стеноза 4-й степени одного, двух и трех сосудов не выявлены, что, вероятно, связано с эстрогенной защитой коронарных сосудов в пременопаузальном периоде.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень адипонектина в раннем постинфарктном периоде у мужчин со стенозом 4-й степени трех коронарных сосудов встречается достоверно чаще вне зависимости от получаемого пациентом лечения до впервые возникшего ИМ, что подтверждает результаты исследований, где высокий уровень адипонектина сопряжен с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности [13, 14]. Полученные данные следует учитывать при назначении статиновой терапии в раннем постинфарктном периоде [15]. Результаты данной работы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований на большей выборке пациентов.

Выводы

1. Стеноз 4-й степени одного коронарного сосуда достоверно чаще встречается у мужчин, не получавших профилактическую терапию ССЗ до впервые возникшего ИМ.
2. Стеноз 4-й степени двух коронарных сосудов достоверно чаще встречался у мужчин, получавших профилактическую терапию ССЗ до впервые возникшего ИМ.
3. Высокие уровни адипонектина в раннем постинфарктном периоде ассоциируются с многососудистым поражением коронарных артерий вне зависимости от получаемой терапии по профилактике ССЗ до впервые возникшего ИМ. ■

ИССЛЕДОВАНИЕ С УЧАСТИЕМ ПАЦИЕНТОВ. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, у всех пациентов было получено информированное согласие.

A STUDY INVOLVING PATIENTS. The study complies with the provisions of the Helsinki Declaration, informed consent was obtained from all patients.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Hausenloy D. J., Chilian W., Crea F., Davidson S. M., Ferdinandy P., Garcia-Dorado D., van Royen N., Schulz R., Heusch G. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection // *Cardiovasc Res.* 2019; 115 (7): 1143-1155.
2. Lau W. B., Ohashi K., Wang Y., Ogawa H., Murohara T., Ma X. L., Ouchi N. Role of Adipokines in cardiovascular disease // *Circulat J.* 2017; 81 (7): 920-928.
3. Marsche G., Zelzer S., Meinitzer A., Kern S., Meissl S., Pregartner G., Weghuber D., Almer G., Mangge H. Adiponectin Predicts High-Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity in Adults Irrespective of Body Mass Index and Fat Distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102 (11): 4117-4123.
4. Choi H. M., Doss H. M., Kim K. S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases // *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (4): 1219.
5. Li Q., Lu Y., Sun L., Yan J., Yan X., Fang L., Li M., Fan Z. Plasma adiponectin levels in relation to prognosis in patients with angiographic coronary artery disease // *Metab Clin Exp.* 2012; 61 (12): 1803-1808.
6. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders // *Circ Res.* 2021; 128 (1): 136-149.
7. Kishida K., Funahashi T., Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28 (1): 119-130.
8. Lisowska A., Lisowski P., Knapp M., Tycinska A., Sawicki R., Malyszko J., Hirnle T., Musial WJ. Serum adiponectin and markers of endothelial dysfunction in stable angina pectoris patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) // *Adv Med Sci.* 2014; 59 (2): 245-253.
9. Lindsay R. S., Resnick H. E., Zhu J., et al. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 15-16.
10. Lawlor D. A., Davey Smith G., Ebrahim S., et al. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5677-5683.
11. Nomura H., Arashi H., Yamaguchi J., Ogawa H., Hagiwara N. Relation of Adiponectin to Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome // *Am J Cardiol.* 2021; 140: 7-12.
12. Lindberg S., Pedersen S. H., Mogelvang R., et al. Usefulness of adiponectin as a predictor of all cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol.* 2012; 109: 492-496.
13. Kistorp C., Faber J., Galatius S., Gustafsson F., Frystyk J., Flyvbjerg A., Hildebrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure // *Circulation.* 2005; 112: 1756-1762.

14. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V., Yanamadala S., Eng C., Clark LT., et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain // *Eur Heart J.* 2006; 27: 2300-2309.
15. Kadoğlu N. P. E., Velidakis N., Khattab E., Kassimis G., Patsourakos N. The interplay between statins and adipokines. Is this another explanation of statins' 'pleiotropic' effects? // *Cytokine.* 2021; 148: 155698.

Сведения об авторах:

Мельникова Мария Александровна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, заведующая отделением лучевой диагностики, Государственного учреждения здравоохранения Городская поликлиника № 5; 432067, Россия, Ульяновск, просп. Созидателей, 11; maschulka1@rambler.ru

Рузов Виктор Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ульяновский государственный университет; 432067, Россия, Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; viruzov@yandex.ru

Гимаев Ринат Худзатович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ульяновский государственный университет; 432067, Россия, Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; cagkaff1998@yandex.ru

Миннабетдинова Румия Расиховна, аспирант кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ульяновский государственный университет; 432067, Россия, Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; minnabetdinovar@yandex.ru

Ибрахим Амина Мазеновна, студентка медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ульяновский государственный университет; 432067, Россия, Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; amina.ibrahim@gmail.com

Information about the authors:

Maria A. Melnikova, MD, ultrasound diagnostics doctor, Head of the Department of Radiation Diagnostics of the State healthcare Institution City polyclinic No. 5; 11 Sozidatelei ave., Ulyanovsk, 432067, Russia; maschulka1@rambler.ru

Viktor I. Ruzov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 L. Tolstoy Street, Ulyanovsk, Russia, 432067; viruzov@yandex.ru

Rinat H. Gimaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 L. Tolstoy Street, Ulyanovsk, Russia, 432067; cagkaff1998@yandex.ru

Rumiya R. Minnabetdinova, PhD student of the Department of Faculty Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 L. Tolstoy Street, Ulyanovsk, Russia, 432067; minnabetdinovar@yandex.ru

Amina M. Ibrahim, student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University; 42 L. Tolstoy Street, Ulyanovsk, Russia, 432067; amina.ibrahim@gmail.com

Поступила/Received 25.07.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022

Возможности влияния телемедицины на уровень систолического артериального давления у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией

Ф. Ф. Гаджиева, ORCID: 0000-0002-7516-542X, farida.haciyeva@gmail.com

В. А. Азизов, ORCID: 0000-0001-5655-3913, mic_amu@mail.ru

А. А. Агаев, ORCID: 0000-0003-1402-775X, mic_amu@mail.ru

Г. Ш. Ширалиева, ORCID: 0000-0001-5485-5475, mic_amu@mail.ru

Азербайджанский медицинский университет; AZ1000, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23

Резюме. В статье анализируются возможности влияния телемедицины на уровни систолического артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. В исследовании приняли участие 224 больных, которые первоначально были разделены на 2 группы: группа 1 (отказавшиеся от прохождения структурированного обучения; $n = 54$) и группа 2 (прошедшие структурированное обучение; $n = 170$). В последующем больные 2-й группы были разделены на две подгруппы: подгруппа 2а, состоявшая из 109 больных, прошедших структурированное обучение, но не использовавших каждые 2 недели обратную связь с врачом, осуществлявшуюся в форме телемедицины; подгруппа 2б, состоявшая из 61 больного, прошедшего структурированное обучение и осуществлявшего контакты с врачом каждые 2 недели. С целью повышения эффективности обучения в процессе часто участвовали и члены семьи больного, проживающие вместе с ним. В ряде случаев применялось групповое обучение (не более 3 человек в одной группе с учетом возрастной, психологической и интеллектуальной совместимости). В результате проведенного обследования было выявлено, что во всех трех группах уровни систолического артериального давления в конце исследования были ниже уровней исходного, причем во всех случаях различия между начальными и конечными уровнями этого показателя были статистически значимы. Однако, при статистически значимо не различавшихся между собой исходных уровнях систолического артериального давления, наиболее оптимальный результат был получен в подгруппе 2б — 133,3 мм рт. ст. (95% ДИ 131,46; 135,14) и 2а — 133,7 мм рт. ст. (95% ДИ 132,25; 135,15). В подгруппе 2б было отмечено более постепенное снижение систолического артериального давления, чем в группе 2а. Помимо этого, также статистически значимы были различия в частоте встречаемости показателей систолического артериального давления < 130 мм рт. ст. в конце исследования между группами 1 и 2а ($p < 0,0001$) и различия между частотой встречаемости показателей систолического артериального давления < 130 мм рт. ст. в конце исследования между группами 1 и 2б ($p < 0,001$). Согласно полученным результатам можно утверждать, что структурированное обучение позволило добиться более эффективного снижения уровня систолического артериального давления по сравнению с неструктурированным, отрывочным обучением. Система обратной связи «больной — врач» с помощью технологий телемедицины примененная для управления артериальной гипертензией при сахарном диабете 2 типа позволила добиться более плавного снижения уровня систолического артериального давления при сохранении эффективности терапии.

Ключевые слова: телемедицина, сахарный диабет, артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление.

Для цитирования: Гаджиева Ф. Ф., Азизов В. А., Агаев А. А., Ширалиева Г. Ш. Возможности влияния телемедицины на уровень систолического артериального давления у больных сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 11-15. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.002

Possibilities of telemedicine influence on the level of systolic blood pressure in patients with diabetes mellitus in combination with arterial hypertension

Farida F. Hajiyeva, ORCID: 0000-0002-7516-542X, farida.haciyeva@gmail.com

Vasadat A. Azizov, ORCID: 0000-0001-5655-3913, mic_amu@mail.ru

Anar A. Agayev, ORCID: 0000-0003-1402-775X, mic_amu@mail.ru

Gunay Sh. Shiraliev, ORCID: 0000-0001-5485-5475, mic_amu@mail.ru

Azerbaijan Medical University; 23 Bakikhanov str., Baku, AZ1000, Azerbaijan

Abstract. The article analyzes the possibility of the influence of telemedicine on the levels of systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension. The study involved 224 patients who were initially divided into 2 groups: group 1 (patients who refused to undergo structured training; $n = 54$) and group 2 (patients who underwent structured training; $n = 170$). Subsequently, the patients of group 2 were divided into two subgroups: group 2a, consisting of 109 patients who underwent structured training, but did not use feedback from the doctor every 2 weeks, carried out in the form of telemedicine; group 2b, consisting of 61 patients who underwent structured training and made contacts with a doctor every 2 weeks. In order to increase the effectiveness of training, family members of the patient living with him often also participated in the process. In some cases, group training was used (no more than 3 people in 1 group, taking into account age, psychological and intellectual compatibility). As a result of the study, it was found that in all three groups, the systolic blood pressure levels at the end of the study were lower than the baseline levels, and in all cases, the differences between the initial and final levels of this indicator were statistically significant. However, with the initial levels of systolic blood pressure not statistically significantly different from each other, the most optimal result was obtained in group 2b – 133.3 mm Hg. (95% CI 131.46; 135.14) and 2a – 133.7 mm Hg. (95% CI 132.25; 135.15). In group 2b, a more gradual decrease in systolic blood pressure was noted than in group 2a. In addition, there were also statistically significant differences in the incidence of systolic blood pressure < 130 mm Hg. at the end of the study between groups 1 and 2a ($p < 0.0001$) and the difference between the frequency of occurrence of systolic blood pressure < 130 mm Hg. at the end of the study between groups 1 and 2b ($p < 0.001$). According to the results obtained, it can be argued that structured learning made it possible to achieve a more effective reduction in the level of systolic blood pressure compared to unstructured, "sketchy" learning. The feedback system "patient-doctor" using telemedicine technologies, used to manage arterial hypertension in type 2 diabetes mellitus, made it possible to achieve a smoother decrease in systolic blood pressure levels, while maintaining the effectiveness of therapy.

Keywords: telemedicine, diabetes mellitus, arterial hypertension, systolic blood pressure.

For citation: Hajiyeva F. F., Azizov V. A., Agayev A. A., Shiraliev G. Sh. Possibilities of telemedicine influence on the level of systolic blood pressure in patients with diabetes mellitus in combination with arterial hypertension // *Lechaschi Vrach.* 2022; 12 (25): 11-15. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.002

В настоящее время телемедицина (ТМ) является одним из доступных способов контроля за состоянием здоровья. При существенном технологическом прогрессе мобильных устройств и расширенном охвате сети интернет ТМ дополняет современную парадигму социального дистанцирования и является актуальным способом помощи без дополнительных рисков как для пациентов, так и врачей. Учитывая интеграцию мобильных устройств в социуме, развитие данного направления весьма перспективно и актуально. Тема использования ТМ ранее поднималась в официальных документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], рабочей группы по цифровой кардиологии Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) [2] и Рекомендациях Американской коллегии кардиологов (American College of

Cardiology, ACC)/Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) [3].

Принимая во внимание возросшую нагрузку на амбулаторное звено увеличившимся числом пациентов старших возрастных групп со множественными сопутствующими патологиями, дистанционное наблюдение за стабильными больными с оптимальным диапазоном артериального давления (АД) хорошо вписывается в картину преемственности медицинской помощи [4-6]. Использование ТМ в качестве инструмента периодической оценки результатов самоконтроля АД (СКАД) позволяет снизить количество амбулаторных визитов, вследствие чего актуальность широкого внедрения СКАД для оценки эффективности антигипертензивной терапии очевидна [7-10]. Прогностическая значимость данных СКАД аналогична суточному мониторингированию АД и выше, чем при измерении АД на приеме в поликли-

нике [11, 12]. Кроме того, с организационной и финансовой точки зрения СКАД намного доступнее, так как пациентам комфортнее, проще и удобнее выполнять длительный контроль АД в домашних условиях [13].

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких зарубежных рандомизированных клинических исследований и метаанализов, однако отдельные положения этих работ противоречивы и не дают достаточно полного представления о возможностях влияния ТМ на показатели АД у больных сахарным диабетом (СД) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Целью данного исследования было установить влияние ТМ на уровень систолического АД (САД) у больных СД 2 типа в сочетании с АГ.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 224 пациента, которые первона-

начально были разделены на 2 группы: первая — отказавшиеся от прохождения структурированного обучения ($n = 54$) и вторая — прошедшие структурированное обучение ($n = 170$). В последующем участников второй группы разделили на 2 подгруппы: 2а из 109 больных, прошедших структурированное обучение, но не использовавших каждые 2 недели обратную связь с врачом, осуществлявшуюся в форме ТМ; подгруппа 2б из 61 больного, прошедшего структурированное обучение и осуществлявшего контакты с врачом каждые 2 недели.

Следует отметить, что контакты с врачом осуществлялись в различной форме: видеоконтакты через интернет или по телефону, телефонные контакты, обмен информацией по телефону и/или по интернету. Принимавшие участие в исследовании в обязательном порядке проходили общеклиническое обследование. В соответствии с общепринятыми правилами проводили офисное измерение АД, фиксировали величины САД и диастолического АД. Диагноз СД и АГ выставлялся на основании соответствующих международных рекомендаций.

Уровни глюкозы натощак определяли с помощью аппарата для лабораторного исследования гликемии PrecisionPCxMediSense (Abbot, США) и соответствующих тест-полосок. Уровень A_{1c} определяли на экспресс-анализаторе «SDA 1c Care» (SDBiosensor, Korea) с помощью соответствующих «test kit» и выражали в «%».

Система структурированного обучения осуществлялась на основании имевшихся международных рекомендаций. Обучение больных, как правило, имело индивидуальный характер. С целью повышения эффективности обучения в нем часто участвовали и члены семьи больного, проживающие вместе с ним. В ряде случаев применялось групповое обучение (не более 3 человека в группе с учетом возрастной, психологической и интеллектуальной совместимости).

При статистическом анализе материала определяли минимальную, максимальную и средние величины выборки, стандартное отклонение и ошибку средней величины. Статистический анализ проведен с помощью стандартной компьютерной программы Microsoft Excel. Автоматический расчет t-критерия Стьюдента для зави-

симых выборок проводили онлайн. С помощью непараметрического метода оценки критерия согласия Пирсона χ^2 и точного метода Фишера (Fisher's exact test) вычисляли значимость различий между долями. Вычисления с использованием указанных методов проводились онлайн с помощью калькулятора «MEDCALC». Доверительный интервал долей определяли для вероятности 95% по методу Уилсона (Wilson) с применением онлайн-калькулятора. Доверительный интервал средних величин также определялся для вероятности 95%. Вычисления проводили с помощью Confidence Limits for Mean Calculator.

Результаты и обсуждение

Во всех трех группах уровни САД в конце исследования были ниже исходного уровня, причем во всех случаях различия между начальными и конечными величинами этого показателя были статистически значимы. В группе 1 средний уровень САД снизился со 148,8 мм рт. ст. (95% ДИ 146,46; 151,14) до 143,3 мм рт. ст. (95% ДИ 140,90; 145,70). В группе 2а средний уровень A_{1c} снизился со 148,3 мм рт. ст. (95% ДИ 146,89; 149,71) до 133,7 мм рт. ст. (95% ДИ 132,25; 135,15). В группе 2б рассматриваемый показатель (средний уровень A_{1c}) снизился со 148,2 мм рт. ст. (95% ДИ 146,46; 149,94) до 133,3 мм рт. ст. (95% ДИ 131,46; 135,14).

Оценивая изменения САД в ходе исследования, можно сказать, что

три группы различались между собой по характеру кривой САД (рис.).

Для группы 1 средняя величина уровня САД в точке 1 была наиболее высокой в ходе исследования — 148,8 мм рт. ст. (95% ДИ 146,46; 151,14). Уровень САД снизился до 144,4 мм рт. ст. (95% ДИ 142,48; 146,32) в точке 2, поднялся до 145,1 мм рт. ст. (95% ДИ 142,87; 147,33) в точке 3, вновь снизился до 144,8 мм рт. ст. (95% ДИ 142,45; 147,16) в точке 4, до 144,0 мм рт. ст. (95% ДИ 141,57; 146,43) в точке 5 и до 143,3 мм рт. ст. (95% ДИ 140,19; 145,81) — в точке 6. В конечной точке исследования средний уровень САД стал равен 143,3 мм рт. ст. (95% ДИ 140,90; 145,70). Различия между средней величиной САД в точке 1 и величинами этого показателя во всех других точках при определении их значимости по формуле для связанных выборок были статистически значимы ($p < 0,001$). В группе 1 различия между средними величинами САД в точке 2 и других точках исследования не были статистически значимы (во всех случаях — $p > 0,05$). Статистических различий между средними величинами САД в точках 3 и 4; 3 и 5; 3 и 6; 3 и 7; 4 и 5; 4 и 6; 4 и 7; 5 и 6; 5 и 7; 5 и 8 также не было (во всех случаях — $p > 0,05$).

Для группы 2а средняя величина уровня САД в точке 1 была наиболее высокой в ходе исследования: 148,3 мм рт. ст. (95% ДИ 146,89; 149,71). Уровень САД снизился до 135,7 мм рт. ст. (95% ДИ 134,33; 137,07) в точке 2; до 133,7 мм рт. ст. (95% ДИ 132,38; 135,02) — в точке 3;

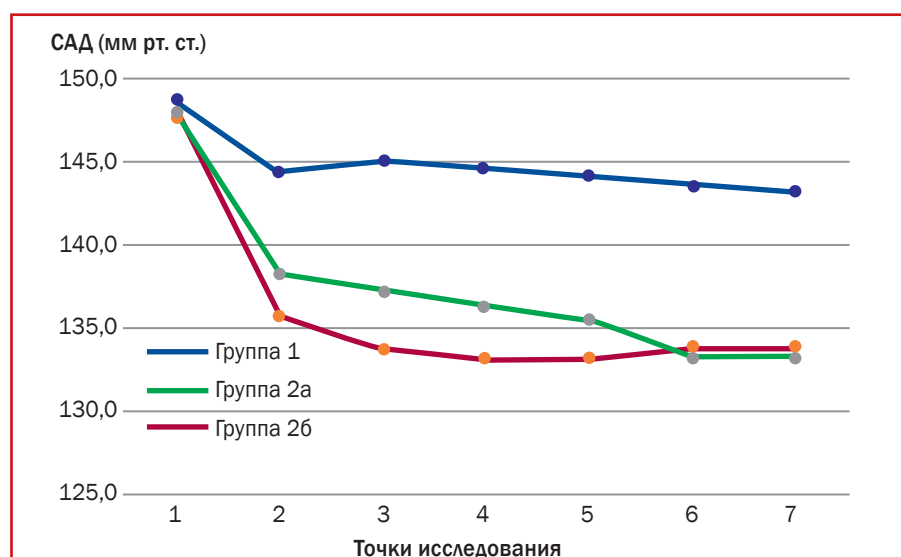


Рис. Уровни САД в группах 1, 2а и 2б в ходе исследования [составлено авторами] / SBP levels in groups 1, 2a and 2b during the study [compiled by the authors]

до 133,2 мм рт. ст. (95% ДИ 131,85; 134,55) – в точке 4, остался равным 133,2 мм рт. ст. (95% ДИ 131,85; 134,55) в точке 5; повысился до 133,8 мм рт. ст. (95% ДИ 132,31; 135,29) в точке 6. В конечной точке исследования средний уровень САД стал равен 133,7 мм рт. ст. (95% ДИ 132,25; 135,15). В группе 2а различия между средней величиной САД в точке 1 и величинами этого показателя во всех других точках при определении их значимости по формуле для связанных выборок были статистически значимы ($p < 0,001$). В группе 2а статистически значимы были различия между средними величинами САД в точке 2 и точках 3 и 4 (в обоих случаях $p < 0,001$), точке 5 ($p < 0,01$), а также точках 6 и 7 (в обоих случаях $p < 0,05$). В анализируемой группе статистически значимых различий между средними величинами САД в точках 3 и 4; 3 и 5; 3 и 6; 3 и 7; 4 и 5; 4 и 6; 4 и 7; 5 и 6; 5 и 7, а также 5 и 8 не было (во всех случаях $p > 0,05$).

Для группы 2б средняя величина уровня САД в точке 1 была наиболее высокой в ходе исследования: 148,2 мм рт. ст. (95% ДИ 146,46; 149,94). Уровень САД снизился до 138,4 мм рт. ст. (95% ДИ 136,74; 140,06) в точке 2, до 137,4 мм рт. ст. (95% ДИ 135,63; 139,17) – в точке 3, до 136,5 мм рт. ст. (95% ДИ 134,87; 138,13) – в точке 4, до 135,5 мм рт. ст. (95% ДИ 133,74; 137,26) – в точке 5 и до 133,3 мм рт. ст. (95% ДИ 131,53; 135,07) – в точке 6. В конечной точке исследования средний уровень САД остался равен 133,3 мм рт. ст. (95% ДИ 131,46; 135,14). То есть в группе 2б отмечалось более постепенное, чем в группе 2а, но постоянное снижение САД с его стабилизацией в точках 6 и 7.

В группе 2б, как и в других группах, различия между средней величиной САД в точке 1 и величинами этого показателя во всех других точках при определении их значимости по формуле для связанных выборок были статистически значимы ($p < 0,001$), что свидетельствует об эффективности проводившейся во всех трех группах терапии АГ. В рассматриваемой группе различия между средними величинами САД в точках 2 и 3, точках 2 и 4 не были статистически значимы (в обоих случаях $p < 0,05$). В то же время различия между средними величинами САД в точках 2 и 5 была статистически значима ($p < 0,05$). Статистически значимы были также различия между средними величинами САД в точках 2 и 6 ($p < 0,001$), а также в точках 2 и 7 ($p < 0,001$).

В группе 2б различия между средними величинами САД в точках 3 и 4, а также 3 и 5 не были статистически значимы: в обоих случаях $p > 0,05$. Различия между средними величинами САД в точках 3 и 6, как и различия между средними величинами САД в точках 3 и 7, были статистически значимы: $p < 0,01$ в обоих случаях. Различия между средними величинами САД в точках 4 и 5 не были статистически значимы: $p > 0,05$, то время как различия между средними величинами САД в точках 4 и 6; 4 и 7 достигали степени статистической значимости (в обоих случаях $p < 0,05$). Различия между средними величинами САД в точках 5 и 6; 5 и 7; 6 и 7 не были статистически значимы ($p > 0,05$).

В дальнейшем по всем точкам показатели группы 1 были статистически значимо выше показателей группы 2а ($p < 0,001$) и 2б ($p < 0,001$). Интересно, что в точке 2 снижение САД было большим в группе 2а, чем в группе 2б ($p < 0,05$). В группе 2а статистически значимо более низкими величинами САД характеризовались и показатели точек 3 и 4 (в обоих случаях $p < 0,001$). Между группами 2а и 2б не отмечено статистически значимых различий между средними величинами САД по точкам 5, 6 и 7 (во всех случаях $p > 0,05$). В то же время следует отметить, что в конечной точке исследования средняя величина САД в группе 2б (133,3 мм рт. ст.) была несколько ниже, чем в группе 2а (133,7 мм рт. ст.).

Таким образом, при статистически значимо не различавшихся между собой исходных уровнях САД наиболее оптимальный результат был получен в группе 2б – 133,3 мм рт. ст. (95% ДИ 131,46; 135,14) и 2а – 133,7 мм рт. ст. (95% ДИ 132,25; 135,15).

В начале исследования в группах 1, 2а и 2б частота встречаемости САД < 140 мм рт. ст. составила 11,1%, 11,9% и 11,5% соответственно и статистически значимо не различалась между группами (во всех случаях $p > 0,05$). Отсутствовали статистически значимые различия между группами ($p > 0,05$ во всех случаях) и в частоте встречаемости диапазона САД от 140 до 149 мм рт. ст.: 37,0%, 40,4% и 37,7% в группах 1, 2а и 2б соответственно. Частота встречаемости величин САД ≥ 150 мм рт. ст. в группе 1 была равна 51,9%, в группе 2а – 47,7%, а в группе 2б – 50,8%. Различия между группами не были статистически значимы (во всех случаях $p > 0,05$).

В таблице представлены данные сравнительного анализа по частоте встречаемости в конце исследования (по данным точки 7) уровней САД < 140 мм рт. ст. и уровней САД < 130 мм рт. ст. в каждой из трех групп исследования.

Как видно из таблицы, частота встречаемости показателей САД менее 140 мм рт. ст. имела место у 31,5% (95% ДИ 20,68; 44,74) больных группы 1, у 76,1% (95% ДИ 67,34; 83,17) больных группы 2а и у 82,0% (95% ДИ 70,53; 89,62) больных группы 2б. Различия в частоте встречаемости показателей САД < 140 мм рт. ст. в конце исследования между группами 1 и 2а были статистически значимы ($p < 0,0001$). Также статистически зна-

Таблица

Частота встречаемости в конце исследования уровней САД < 140 мм рт. ст. и уровней САД < 130 мм рт. ст. в каждой из трех групп больных [таблица составлена авторами] / Frequency of occurrence at the end of the study of SBP levels < 140 mm Hg and SBP levels < 130 mm Hg in each of the three groups of patients [table compiled by the authors]

Группа	Частота встречаемости показателей САД в конце исследования	
	< 140 мм рт. ст.	< 130 мм рт. ст.
Группа 1 (n = 54)	31,5% (95% ДИ 20,68; 44,74)	3,7% (95% ДИ 1,02; 12,54)
Группа 2а (n = 109)	76,1% (95% ДИ 67,34; 83,17)	32,1% (95% ДИ 24,08; 41,36)
Группа 2б (n = 61)	82,0% (95% ДИ 70,53; 89,62)	24,6% (95% ДИ 15,51; 36,68)
Статистическая значимость различий (p)		
P_{1-2a}	$< 0,0001$	$< 0,0001$
P_{1-2b}	$< 0,0001$	$< 0,001$
P_{2a-2b}	$> 0,05$	$> 0,05$

чимы ($p < 0,0001$) были различия между частотой встречаемости показателей САД < 140 мм рт. ст. в конце исследования между группами 1 и 2б. Различия между группами 2а и 2б в частоте встречаемости в точке 7 показателей САД < 140 мм рт. ст. не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Частота встречаемости показателей САД менее 130 мм рт. ст. имела место у 3,7% (95% ДИ 1,02; 12,54) больных группы 1, у 32,1% (95% ДИ 24,08; 41,36) больных группы 2а и у 24,6% (95% ДИ 15,51; 36,68) больных группы 2б. Различия в частоте встречаемости показателей САД < 130 мм рт. ст. в конце исследования между группами 1 и 2а были статистически значимы ($p < 0,0001$). Также статистически значимы ($p < 0,001$) были различия между частотой встречаемости показателей САД < 130 мм рт. ст. в конце исследования между группами 1 и 2б. Различия между группами 2а и 2б в частоте встречаемости в точке 7 показателей САД < 130 мм рт. ст. не были статистически значимы ($p > 0,05$).

С учетом отсутствия существенных различий между тремя группами в проводившейся фармакотерапии можно говорить о том, что:

1) структурированное обучение позволило добиться более эффективно-го снижения уровня САД по сравнению с неструктурированным, отрывочным обучением;

2) система обратной связи «больной – врач» с помощью технологий телемедицины, примененная для управления АГ при СД 2 типа, позволила добиться более плавного снижения уровня САД при сохранении его эффективности;

3) система обратной связи «больной – врач» с помощью технологий ТМ, примененная для управления АГ при СД 2 типа, позволила добиться максимальной частоты встречаемости показателей САД < 140 мм рт. ст. и САД < 130 мм рт. ст. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Global observatory of the WHO on telemedicine. Vol. 2 – Telemedicine: opportunities and current state in the country members. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/goe/survey/ehealth_survey2013_ru.pdf?ua=1.

- Cowie M. R., Bax J., Bruining N., Cleland J. G. F., Koehler F., Malik M., et al. e-Health: a position statement of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. 2016; 37 (1): 63–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv416.
- Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S., Casey D. E., Collins K. J., Dennison H. C., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Hypertension*. 2018; 71 (6): 1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000666.
- Omboni S., Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring // *Curr. Hypertens Rep*. 2015; 17: 535. DOI: 10.1007/s11906-015-0535-3.
- Omboni S., Caserini M., Coronetti C. Telemedicine and M-Health in hypertension management: technologies, applications and clinical evidence // *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. 2016; 23 (3): 187–196. DOI: 10.1007/s40292-016-0143-6.
- Parati G., Dolan E., McManus R. J., et al. Home blood pressure telemonitoring in the 21st century // *J Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20: 1128–1132. DOI: 10.1111/jch.13305.
- Shimbo D., Artinian N. T., Basile J. N., et al. Self-Measured Blood Pressure Monitoring at Home: A Joint Policy Statement From the American Heart Association and American Medical Association // *Circulation*. 2020; 142: e42–e63. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000803.
- Omboni S., Panzeri E., Campolo L. E-Health in Hypertension Management: an Insight into the Current and Future Role of Blood Pressure Telemonitoring // *Curr. Hypertens Rep*. 2020; 22: 42. DOI: 10.1007/s11906-020-01056-y.
- McManus R. J., Mant J., Bray E. P., et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2010; 376: 163–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60964-6.
- McManus R. J., Mant J., Franssen M., et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial // *Lancet*. 2018; 391: 949–959. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30309-X.
- Kiselev A. R., Gridnev V. I., Shvartz V. A., et al. Active ambulatory care management supported by short message services and mobile phone technology in patients with arterial hypertension // *J Am Soc Hypertens*. 2012; 6: 346–355. DOI: 10.1016/j.jash.2012.08.001.
- Monahan M., Jowett S., Nickless A., et al. Cost-Effectiveness of Telemonitoring and Self-Monitoring of Blood Pressure for Antihypertensive Titration in Primary Care (TASMINH4) // *Hypertension*. 2019; 73: 1231–1239. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12415.
- Reed S. D., Li Y., Oddone E. Z., et al. Economic evaluation of home blood pressure monitoring with or without telephonic behavioral self-management in patients with hypertension // *Am J Hypertens*. 2010; 23: 142–148. DOI: 10.1038/ajh.2009.215.

Сведения об авторах:

Гаджиева Фарид Фирудин гызы, заместитель директора Учебно-терапевтической клиники по лечебным вопросам, ассистент кафедры внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета; AZ1000, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; farida.haciyeva@gmail.com;
Азизов Васадат Али оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета; AZ1000, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; mic_amu@mail.ru
Агаев Анар Азам оглы, д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Азербайджанского медицинского университета; AZ1000, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; mic_amu@mail.ru

Ширалиева Гюнай Ширали гызы, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета; AZ1000, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; mic_amu@mail.ru

Information about the authors:

Farida F. Hajiyeva, Vice-Director of the Educational Therapeutic Clinic for medical issues, assistant of the Department of Internal Diseases I at the Azerbaijan Medical University; 23 Bakikhanov str., Baku, AZ1000, Azerbaijan; farida.haciyeva@gmail.com

Vasadat A. Azizov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine at the Azerbaijan Medical University; 23 Bakikhanov str., Baku, AZ1000, Azerbaijan; mic_amu@mail.ru

Anar A. Agayev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health and Healthcare at the Azerbaijan Medical University; 23 Bakikhanov str., Baku, AZ1000, Azerbaijan; mic_amu@mail.ru

Gunay Sh. Shiraliev, MD, Assistant of the Department of Internal Diseases I at the Azerbaijan Medical University; 23 Bakikhanov str., Baku, AZ1000, Azerbaijan; mic_amu@mail.ru

Поступила/Received 21.02.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022

Эффективность применения эплеренона в клинической практике с позиций доказательной медицины (двадцать лет на страже жизни)

А. Г. Евдокимова, Aevdokimova@rambler.ru

Р. И. Стрюк, ORCID: 0000-0002-2848-046X, rstryuk@list.ru

В. В. Евдокимов, ORCID: 0000-0001-9281-579X, vvevdokimov@rambler.ru

А. К. Каптаева, ORCID: 0000-0002-7657-6415, an_kk@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. В статье особое внимание уделено негативной роли гиперальдостеронизма при сердечно-сосудистых заболеваниях и возможности его контроля при применении селективного антагониста минералкортикоидных рецепторов — эплеренона. На основании многочисленных многоцентровых клинических исследований показано преимущество применения эплеренона в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Эплеренон является селективным блокатором минералкортикоидных рецепторов с минимальной активностью в отношении андрогенных и прогестероновых рецепторов. С современных позиций эплеренон рассматривается как антифибротический препарат с двойным механизмом действия: блокирует K^+ -каналы регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшает выработку ростовых клеток и способствует снижению пролиферации фибробластов сердца; блокада минералкортикоидных рецепторов альдостероном приводит к снижению активации фибробластов. Антифибротический эффект способствует сохранению сократительной способности и электрической стабильности миокарда, замедляет развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. В статье представлены данные, в рамках доказательной медицины, о высокой клинической эффективности применения эплеренона у больных артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса с инфарктом миокарда или без него. Обсуждаются возможности назначения эплеренона при умеренно сниженной и сохранной фракции выброса левого желудочка. Подчеркивается важность антифибротических свойств препарата в органопротекции органов-мишеней (сердце, сосуды, почки). Применение эплеренона обеспечивает хорошую переносимость и безопасность, приводит не только к улучшению качества жизни тяжелых больных, но и прогноза. Также рассмотрена тактика выбора конкретного препарата эплеренона для коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек при скорости клубочковой фильтрации от 30 до 60 мл/мин на основе инструкций по применению и доступности для пациента.

Ключевые слова: антагонисты минералкортикоидных рецепторов, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, альдостерон, эплеренон.

Для цитирования: Евдокимова А. Г., Стрюк Р. И., Евдокимов В. В., Каптаева А. К. Эффективность применения эплеренона в клинической практике с позиций доказательной медицины (двадцать лет на страже жизни) // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 16-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.003

The effectiveness of eplerenone in clinical practice from the standpoint of evidence-based medicine (twenty years on the guard of life)

Anna G. Evdokimova, Aevdokimova@rambler.ru

Raisa I. Stryuk, ORCID: 0000-0002-2848-046X, rstryuk@list.ru

Vladimir V. Evdokimov, ORCID: 0000-0001-9281-579X, vvevdokimov@rambler.ru

Anar K. Kaptaeva, ORCID: 0000-0002-7657-6415, an_kk@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 article focuses on the negative role of hyperaldosteronism in cardiovascular diseases and the possibility of its control when using a selective mineralocorticoid receptor antagonist — eplerenone. Based on numerous, multicenter clinical studies, the advantage of using eplerenone in the complex therapy of cardiovascular diseases has been shown. Eplerenone is a selective mineralocorticoid receptor

blocker with minimal activity against androgen and progesterone receptors. From the modern point of view, eplerenone is considered as an antifibrotic drug with a dual mechanism of action: the drug blocks the K^+ -channels of regulatory T-lymphocytes, reduces the production of growth cells and helps to reduce the proliferation of cardiac fibroblasts; blockade of mineralocorticoid receptors by aldosterone leads to a decrease in the activation of fibroblasts. The antifibrotic effect contributes to the preservation of contractility and electrical stability of the myocardium, slows down the development and progression of chronic heart failure. The article presents data, in the framework of evidence-based medicine, on the high clinical efficacy of eplerenone in patients with arterial hypertension, chronic heart failure with reduced ejection fraction with or without myocardial infarction. The possibilities of prescribing eplerenone for moderately reduced and preserved left ventricular ejection fraction are discussed. The importance of the antifibrotic properties of the drug in the organoprotection of target organs (heart, blood vessels, kidneys) is emphasized. The use of eplerenone provides good tolerability, safety and leads not only to an improvement in the quality of life of severely ill patients, but also in the prognosis. The tactics of choosing a specific eplerenone drug for comorbid patients with chronic heart failure and chronic kidney disease with a glomerular filtration rate of 30 to 60 ml/min, based on instructions for use and availability for the patient, are also considered.

Keywords: mineralocorticoid receptor antagonists, arterial hypertension, chronic heart failure, aldosterone, eplerenone.

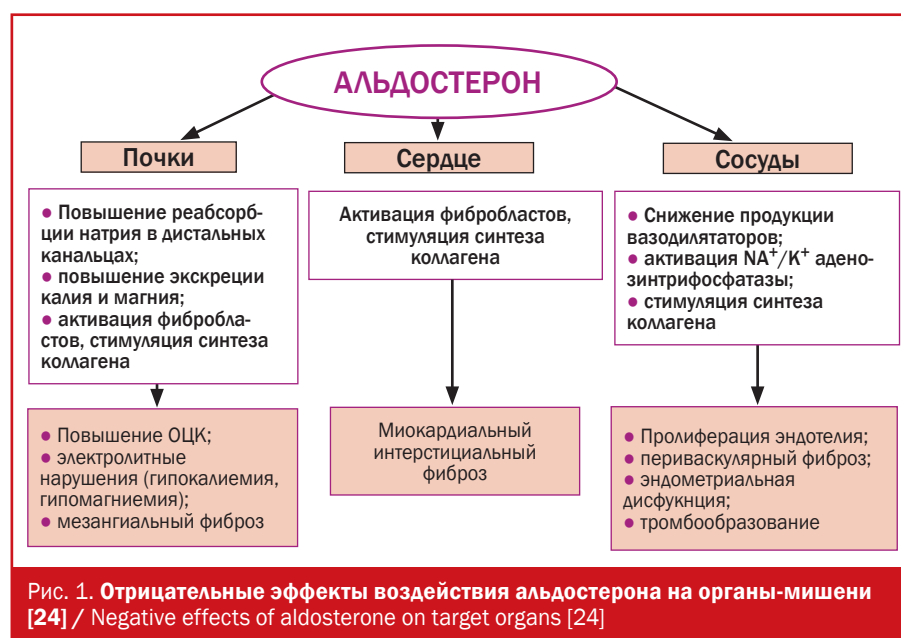
For citation: Evdokimova A. G., Stryuk R. I., Evdokimov V. V., Kaptaeva A. K. The effectiveness of eplerenone in clinical practice from the standpoint of evidence-based medicine (twenty years on the guard of life) // Lechaschi Vrach. 2022; 12 (25): 16-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.003

В 1954 г. был открыт гормон коры надпочечников альдостерон, имеющий стероидную структуру и являющийся ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обладающий минералокортикоидной активностью, образование и выделение которого регулируется в основном ангиотензином II (АТII). Вначале альдостерон ассоциировался с развитием синдрома Дж. Кона (первичный альдостеронизм), автономной опухолью коры надпочечников, вызывающей артериальную гипертензию (АГ) и гипокалиемию. В 1959 г. J. Cella и С. Kagawa синтезировали первый конкурентный антагонист альдостерона – спиронолактон, сходный с прогестероном, эффекты которого реализовывались через открытые в 1960 г. минералокортикоидные рецепторы (МКР): их блокада приводит к росту сывороточного калия, потере натрия, усилению диуреза и снижению артериального давления (АД). В дальнейшем в результате многочисленных исследований были получены данные о том, что гиперальдостеронизм при хронической сердечной недостаточности (ХСН) связан не только с задержкой жидкости и электролитными нарушениями. Было установлено, что альдостерон образуется локально и опосредует свое влияние на сердечно-сосудистую систему через открытые в 1990-е гг. полиорганные мембранные рецепторы, которые, кроме эпителия почечных канальцев, найдены в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, сердце, легких, кишечнике, скелетной мускулатуре, нервной системе. В эндотелиальных

и гладкомышечных клетках сосудов и сердца происходит локальный синтез альдостерона, оказывающий прямое действие на сосудистую стенку и кардиомиоцит, индуцирующий фиброзирование и гипертрофию тканей, вызывающий дисфункцию эндотелия, вазоконстрикцию, которые являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1-3].

Благодаря фундаментальным исследованиям были открыты эпителиальные (почечные) и внеэпителиальные МКР, чувствительные к альдостерону. Через эпителиальные (геномные) рецепторы осуществляется действие альдостерона на ионный транспорт Na^+/K^+ и взаимодействие с РААС. При взаимодействии с внутриклеточными

МКР и транслокации в ядро альдостерон может регулировать транскрипцию для синтеза белков. Через внеэпителиальные (негеномные) рецепторы проявляются быстрые (мембранные) эффекты альдостерона, приводящие к нарушению тонуса сосудистой стенки, повышению АД, поражению органов-мишеней (сердце, сосуды, почки), что вызывает системную и коронарную вазоконстрикцию, стимуляцию симпатoadреналовой системы. Негативные механизмы альдостерона стимулируют синтез коллагена I и III типов, пролиферацию фибробластов, нарастание свободнорадикального окисления, что способствует воспалительным реакциям, апоптозу, вплоть до развития фиброза и процессов ремоделирования [4-6].



Патогенетические механизмы, вызванные альдостероном, представлены на рис. 1.

На протяжении полувека антагонист МКР (АМКР) спиронолактон применялся в терапии тяжелой ХСН как калийсберегающий диуретик в дозах 100–300 мг в сутки. Установленный феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона на фоне длительного приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и полученные результаты исследования RALES стали основанием для включения АМКР в основную группу препаратов для лечения больных тяжелой ХСН с функцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%. Блокада МКР приводит к уменьшению гипергидратации, гипокалиемии, повышению уровня проколлагена III типа, развитию реактивного интерстициального фиброза миокарда, вариабельности ритма сердца, увеличению захвата норадреналина миокардом и барорефлекторной чувствительности. Это, в свою очередь, способствует сокращению массы миокарда, объемов ЛВ после перенесенного инфаркта миокарда; улучшению систолической и диастолической функции ЛВ, снижению риска развития аритмий, показателей общей смертности, частоты госпитализаций, риска внезапной сердечной смерти у постинфарктных больных с ХСН. Добавление спиронолактона в дозе 12,5–50 мг в сутки к комплексной терапии больных ХСН III–IV функционального класса (ФК) достоверно снижало общую смертность на 30% ($p < 0,001$) в исследовании RALES [7]. В группе спиронолактона было отмечено выраженное улучшение клинического состояния больных и снижение числа госпитализаций из-за прогрессирования ХСН. Однако даже прием минимальных доз препарата приводил к развитию гинекомастии у 10% пациентов, что явилось причиной исключения больных из исследования [7]. Спиронолактон является неселективным препаратом, блокирует не только МКР, но и выступает в качестве антагониста андрогеновых и кортикостероидных и агониста прогестероновых рецепторов. Поэтому препарат вызывает ряд отрицательных эффектов: гинекомастию, импотенцию, снижение либидо, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения, гирсутизм,

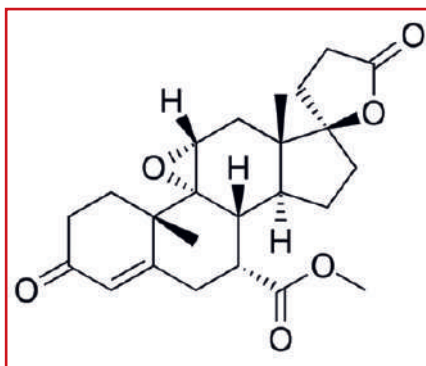


Рис. 2. Структурная формула эплеренона [8] / Structural formula of eplerenone [8]

гипонатриемии. Это связано со способностью спиронолактона воздействовать не только на МКР, расположенные в эпителии почечных канальцев, эпителии и гладкомышечных клетках сосудов, а также на сердце, но и на андрогенные, кортикостероидные и прогестероновые рецепторы. Решение данной проблемы реализовалось при появлении на фармацевтическом рынке селективного АМКР эплеренона.

Фармакология и фармакокинетика эплеренона

Длительный поиск и разработка в 1987 г. М. De Gasparo и соавт. привели к созданию усовершенствованной молекулы спиронолактона в виде активного вещества эплеренона с высокой селективностью в отношении МКР [8]. В 2002 г. был зарегистрирован новый АМКР эплеренон, эффективность и безопасность

которого доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Благодаря его селективности ситуация в корне изменилась: препарат не вызывает побочных эффектов, связанных с половой сферой.

По химической структуре препарат представляет собой 9,11-эпокси-17-гидрокси-3-оксо-, γ -лактоно-метилэфир (7 α , 11 α , 17 α)-прегн-4-эне-7, 21-дикарбоксиланой кислоты. Формула эплеренона представлена на рис. 2.

Эплеренон является селективным блокатором МКР с минимальной активностью в отношении андрогенных и прогестероновых рецепторов (аффинность к ним стократно меньше, чем у спиронолактона). Препарат хорошо абсорбируется после приема внутрь. При этом прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата. Биодоступность составляет 69%. Связывается с белками на 50%. Период полувыведения составляет 4–6 часов. Максимальная концентрация препарата в плазме выявляется через 1,5–2 часа после приема пероральной формы.

Метаболизм эплеренона осуществляется с помощью цитохрома P450 (CYP3A4) с трансформацией до неактивных метаболитов. Выведение препарата в большей степени происходит с мочой — 67% и около 32% — с калом [9, 10]. В неизмененном виде элиминируется менее 5% дозы препарата. У пациентов пожилого возраста коррекции стартовой дозы не требуется, однако рекомендуется тщательный контроль уровня калия. Тяжелые нару-



шения функции почек и печени являются противопоказанием к назначению эплеренона. С современных позиций эплеренон рассматривается в первую очередь как антифибротический препарат с двойным механизмом действия: 1) блокирует K^+ -каналы регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшает выработку ростовых клеток и способствует снижению пролиферации фибробластов сердца; 2) блокада МКР альдостероном приводит к снижению активации фибробластов (рис. 3). Антифибротический эффект способствует сохранению сократительной способности и электрической стабильности миокарда, замедляет развитие и прогрессирование ХСН [11, 12].

Еще одним важным преимуществом эплеренона перед спиронолактоном является его нейтральность по отношению к уровню гликированного гемоглобина и кортизола [13]. С практической точки зрения это делает эплеренон препаратом первого выбора у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением и метаболическим синдромом

Эффективность эплеренона при АГ

Более 30 лет АМКР применяют при лечении эссенциальной АГ. Однако в клинических исследованиях уделялось внимание антигипертензивным эффектам и не учитывались неблагоприятные клинические моменты. С появлением во врачебной практике селективного эплеренона, который был разрешен вначале для применения больным с АГ, в ряде проведенных исследований была подтверждена эффективность эплеренона по снижению АД в значимой популяции больных с эссенциальной АГ. Результаты этих исследований широко представлены в периодической печати. В 2014 г. F. Pelliccia и соавт. провели систематизацию метаанализа 11 РКИ с участием 3566 пациентов. Согласно проведенному метаанализу в 5 РКИ эплеренон сравнивали с плацебо. В группе больных с эплереноном (в дозах 25–400 мг) достоверно снижались систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) на 8,07 мм рт. ст. и на 4,08 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,00001$). Отмечался дозозависимый эффект. В 6 РКИ эплеренон показал преимущества в снижении САД и ДАД в среднем на 1,5 мм рт. ст. и 0,54 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). По результатам этих исследований был сделан вывод о сопостави-

мости антигипертензивного действия эплеренона с другими препаратами (эналаприл, лозартан, амлодипин и др.) и усилении эффекта в сочетании с эплереноном [14]. Кроме того, E. Burgess и соавт. (2003 г.) изучали долгосрочную терапию 586 больных с АГ по переносимости 50–200 мг/сут эплеренона. Продолжительность наблюдения составила 14 мес. Частота нежелательных явлений со стороны половой сферы была редкой и составила всего 3%. Завершили исследование 66% больных, у 17% не было получено антигипертензивного эффекта. В исследовании также подтверждалась хорошая переносимость препарата [15].

Кардио- и нефропротективные эффекты эплеренона при АГ

Известно, что гиперактивация РААС способствует гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и риску развития ССО, которые можно уменьшить при применении эплеренона. Тому есть доказательства. В специально спланированном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании 4E-LVN Study с участием 202 больных с АГ и ГЛЖ сравнивали лечение эналаприлом (40 мг/сут) с эплереноном (200 мг/сут) и их сочетанием. При необходимости к терапии АГ добавляли гидрохлортиазид или амлодипин. Исследовалась динамика показателей ГЛЖ с помощью магниторезонансной томографии (МРТ) [16]. В результате проведенного исследования получены сопоставимые положительные эффекты на снижение АД и регресс ГЛЖ в монотерапии, а совместное применение указанных препаратов привело к более выраженному регрессу ГЛЖ и снижению экскреции альбумина с мочой.

Как уже было отмечено, не только АГ, но и гиперальдостеронемия вносит значимый вклад в развитие поражений органов-мишеней через внеэпителиальные МКР сердца, сосудов, почек. Нефропротективные свойства эплеренона были получены в другом исследовании с участием 268 больных с АГ и диабетической нефропатией. Исследование продолжалось 12 мес. Больных разделили на 3 группы: участники первой принимали эналаприл (20 мг/сут), второй — эплеренон (50 мг) + эналаприл (20 мг) и третьей — эплеренон (100 мг) + эналаприл (20 мг). Исследовалась динамика индекса альбумин/креатинин: наибольшее снижение этого показателя (на 41,0–48,4% для

доз 50–100 мг) отмечено в группах больных, принимавших эплеренон в составе терапии (2-я и 3-я группы). В 1-й группе, получавшей монотерапию эналаприлом, снижение индекса альбумин/креатинин составило всего лишь 7,4% [17].

Можно предположить, что эплеренон, обладая антиальдостероновыми свойствами (антифибротическими, антиоксидантными, противовоспалительными и др.), способствует органопротективному воздействию на эндотелий ренальных сосудов и приводит к значимому снижению протеинурии независимо от уровня АД [18]. Следует отметить, что, несмотря на положительные моменты, связанные с уменьшением альбуминурии, нет четких доказательств того, что АМКР можно назначать при АГ с хронической болезнью почек (ХБП) (из-за опасности гиперкалиемии). Чтобы разрешить эту проблему, необходимы крупномасштабные исследования для уточнения клинических исходов и безопасной тактики лечения.

Согласно инструкции по медицинскому применению оригинального эплеренона, препарат противопоказан только при тяжелой почечной недостаточности и может применяться при ХСН в сочетании с ХБП при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 30 мл/мин. Важно, что у разных дженерических препаратов есть различия в инструкции и не все они могут применяться при умеренной почечной недостаточности. Официальные инструкции с последними изменениями можно скачать на сайте <https://grls.pharm-portal.ru/>. Например, пациентам с ХСН в сочетании с умеренной почечной недостаточностью (СКФ в диапазоне от 30 до 60 мл/мин) можно применять дженерический препарат Иплерон так же, как и оригинальный эплеренон, при этом лечение будет в разы доступнее. Применение эплеренона должно сопровождаться титрацией дозы под контролем креатинина и калия в плазме крови.

Резистентная АГ и роль АМКР

Согласно национальным клиническим рекомендациям РКО (2020 г.) резистентная АГ (РАГ) устанавливается на основании следующих критериев:

1) соблюдение здорового образа жизни и лечение тремя и более лекарственными средствами иАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина-1 (БРА),

антагонистами кальция, включая диуретик) не приводит к снижению АД < 140/90 мм рт. ст.;

2) неадекватность контроля АД подтверждена с помощью суточного и/или домашнего мониторинга АД;

3) подтверждена приверженность больного к лечению;

4) исключены причины псевдорезистентности и причины вторичной АГ.

Истинная РАГ встречается не более чем в 10% случаев среди популяции больных АГ, при ХБП ее распространенность составляет около 30%. РАГ часто наблюдается у больных с ожирением, метаболическим синдромом, СД, множественным поражением органов-мишеней, синдромом обструктивного апноэ сна, при вторичных формах АГ. Тяжелое поражение органов-мишеней (выраженная ГЛЖ, особенно ХБП, жесткость и атеросклеротическое поражение крупных артерий) способствует развитию резистентности к лечению АГ [19]. Важную роль при РАГ играет клиническая инертность, включающая такие понятия, как «отсутствие интенсификации лечения больных, терапия которых не дала успехов в лечении, основанном на доказательствах». Наиболее частой причиной клинической инертности является врачебный фактор, составляющий 50%. Доля со стороны больного составляет 30%, социального фактора — 20%. Врачам необходимо всегда учитывать встречаемость сопутствующих заболеваний, которые утяжеляют прогноз [20].

Тактика ведения РАГ согласно рекомендациям РКО (2020) заключается в добавлении спиронолактона к проводимой терапии в дозе 25–50 мг для достижения целевых значений АД, или эплеренона — в дозе 25–50 мг, или других диуретиков, или бисопролола, или доксазозина [19]. Учитывая недавние результаты метаанализа 15 исследований (3 РКИ, 11 обсервационных) при участии 1204 больных с РАГ, который показал эффективность снижения АД и безопасность применения АМКР, включая эплеренон, прием препарата по 50–100 мг в сутки 52 больными РАГ достоверно снизил АД в среднем на 17,6/7,9 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), достигались целевые значения. На фоне применения эплеренона в сочетании с иАПФ или БРА было отмечено повы-

шение уровня калия на $0,3 \pm 0,45$ мэкв/л ($p < 0,001$), только у двух пациентов отмечено развитие умеренной гиперкалиемии [21, 22]. Однако с учетом того, что спиронолактон применялся в течение короткого периода, следует в качестве длительной терапии все же отдавать предпочтение эплеренону (Иплерон и другие).

ХСН и острый инфаркт миокарда.

Роль эплеренона

Одной из основных причин развития ХСН по-прежнему остается острый инфаркт миокарда (ОИМ) и постинфарктный кардиосклероз. Доля таких больных составляет 15,3% несмотря на усовершенствование методов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) со своевременной реваскуляризацией [23]. В литературе подробно освещены процессы адаптации и дезадаптации ремоделирования сердца у больных с ОИМ и успешной реперфузией или без нее [1, 3, 6, 23]. С современных позиций развитие фиброза рассматривается как главный маркер ХСН и важный показатель миокардиальной гетерогенности, приводящей к диастолической дисфункции, жесткости миокарда и аритмиям. В настоящее время не вызывает сомнения, что альдостерон является ведущим участником развития фиброза и электрического ремоделирования сердца у больных ХСН ишемического генеза. Именно альдостерон приводит к потере калия и магния, удлиняет QT-интервал, что может приводить к фатальным аритмиям сердца.

В связи с этими знаниями о роли гиперальдостеронемии в патогенезе ремоделирования сердца после ОИМ отводится значимая роль блокаде РААС на разных звеньях ее развития. Ранее считалось, что назначения иАПФ или сартанов достаточно для подавления активности альдостерона. Однако при длительном применении иАПФ стали отмечать эффект ускользания альдостерона независимо от дозы препарата и снижение эффективности самих иАПФ. Имеются данные о локальном синтезе альдостерона в эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, а блокаторы РААС влияют в основном на его надпочечниковый синтез. Предполагается, что только местно сердечный синтез альдостерона приводит в основном

к постинфарктному ремоделированию [6, 10, 19, 23, 24]. Таким образом, ситуация «что бы вы ни дали больному с ХСН, а уровень альдостерона растет» диктует необходимость назначения АМКР, в частности, селективного эплеренона.

Главной доказательной базой эффективности применения эплеренона после ОИМ является следующее РКИ — двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), опубликованное в 2003 г. [25]. Основная гипотеза данного РКИ заключалась в оценке способности эплеренона предотвращать дезадаптивное ремоделирование и фиброзирование сердца при ОИМ.

В исследовании приняли участие 6632 больных ОИМ, разделенных на две группы, сроком от 3 до 14 суток (в среднем — 7,3 суток) с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (средняя ФВ ЛЖ составила 33%) и клиническими проявлениями ХСН I–IV ФК по NYHA в течение 3–14 дней после развития клинических проявлений ИМ. Эплеренон применялся по 25–50 мг, средняя доза составила 42,6 мг/сут. Большинству участников назначали оптимальную медикаментозную терапию ИМ и ХСН, включающую иАПФ или БРА (86%), бета-адреноблокаторы (75%), диуретики (60%), ацетилсалициловую кислоту (Аспирин) (88%), статины (47%). Реперфузионная терапия или реваскуляризация проводились 45% пациентов. Прогноз улучшался уже на фоне месячного приема препарата: смертность в группе эплеренона была ниже на 31% ($p = 0,004$).

К завершению наблюдения через 16 мес в группе эплеренона достоверно снизились:

- сердечно-сосудистая смертность на 17% ($p = 0,005$);
 - комбинированный показатель смертности от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и частоты первой госпитализации по поводу ССЗ — на 13%, ($p = 0,002$);
 - общая смертность и частота любой госпитализации — на 8% ($p = 0,02$);
 - частота первой госпитализации по поводу ХСН — на 15% ($p = 0,03$).
- Наибольший эффект терапии отмечался у больных с низкой ФВЛЖ (< 30%) и клиническими проявлениями сердеч-

ной недостаточности. Эффект терапии не зависел от вмешательств на коронарных сосудах и типов ОИМ. В исследовании отмечена хорошая переносимость и безопасность проводимой терапии. У 1,6% больных отмечена гиперкалиемия (> 6 ммоль/л). Применение эплеренона привело к уменьшению частоты гипокалиемии на 4,7% [25].

Установлено, что быстрые эффекты альдостерона играют очень важную роль для постинфарктного ремоделирования сердца. Предполагают потенциальные механизмы, поясняющие эффективность снижения уровня внезапной сердечной смерти при применении эплеренона на фоне снижения желудочковых аритмий вследствие:

- предотвращения гипокалиемии;
- уменьшения симпатической активности (АМКР улучшают вариабельность сердечного ритма, дисперсию QT-интервала, функцию барорецепторов);
- блокируется активация Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназы II (СаМ-киназы II) [3, 9, 24].

Таким образом, эплеренон способен устранять электрическую нестабильность, что особенно важно при острой стадии развития ИМ. Весьма важным является раннее (до 7 дней) назначение эплеренона, так как риск смерти от всех причин в этом случае снижается на максимальный 31%, риск смерти от ССЗ и госпитализации по поводу ССЗ — на 24%, от внезапной сердечной смерти — на 34%. Были получены достоверные различия в пользу ран-

Основные итоги исследования EMPHASIS-HF [27] / Main results of the EMPHASIS-HF study [27]					
Показатель	Количество пациентов (%)		ОШ ¹	COP ² (%)	p
	Эплеренон, n = 1364	Плацебо, n = 1373			
Сердечно-сосудистая смерть/ госпитализация из-за ХСН	249	356	0,63	37	$< 0,0001$
Общая смертность	171	213	0,76	24	0,008
Сердечно-сосудистая смертность	147	185	0,76	24	0,012
Госпитализация из-за ХСН	164	253	0,58	42	$< 0,0001$
Примечание. ¹ ОШ — отношение шансов, ² COP — снижение относительного риска.					

ней инициации терапией эплереноном по сравнению с поздним назначением после 7 дней от начала ОИМ [25].

Более позднее исследование REMINDER в 2014 г. подтвердило эффективность и безопасность эплеренона у 1012 больных с ОИМ с подъемом сегмента ST, без проявлений ХСН в анамнезе или текущей СН. Назначение эплеренона в дозе 25–50 мг в сутки приводило к снижению концентрации натрийуретических пептидов (BNP и N-терминального фрагмента BNP), обладающих высокой отрицательной прогностической ценностью в диагностике ХСН. Через 1 месяц наблюдения натрийуретические пептиды были повышены у достоверно меньшего количества больных в группе эплеренона (16%) по сравнению с группой контроля (25,9%) ($p < 0,0002$) [26]. На основании проведенных крупных исследований и полученных доказательств место эплеренона при ведении больных ОИМ

с ХСН и без нее является лидирующим и жизнесохраняющим.

Так, Приказом МЗ РФ № 158 от 2 марта 2021 г. спиронолактон исключен из стандартов оказания медицинской помощи взрослому населению при ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) и в группе антагонистов альдостерона оставлен только эплеренон. В двух последних клинических рекомендациях, одобренных Минздравом в 2021 г., для снижения риска смерти и прогрессирования СН у пациентов, перенесших ИМ с подъемом или без подъема ST, рекомендуется отдавать предпочтение антагонисту альдостерона эплеренону в дополнение к иАПФ и бета-блокаторам.

Место эплеренона в диуретической терапии ХСН после ОИМ представлено в табл. 1. Следующее исследование решило важный вопрос о целесообразности применения эплеренона у больных с умеренно выраженной ХСН. Речь идет об EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), которое прекратило дискуссии по данному вопросу и расширило применение препарата.

В 2011 г. были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования EMPHASIS-HF, в котором приняли участие 2737 пациентов с ХСН II ФК и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 5\%$, в среднем — 26,1%) с предшествующей госпитализацией в течение ближайших 6 месяцев по какой-либо сердечно-сосудистой причине или с повышенным уровнем одного из натрийуретических пептидов: BNP ≥ 250 пг/мл или N-терминального фрагмента pro-BNP ≥ 500 пг/мл у мужчин и ≥ 750 пг/мл у женщин. Эплеренон назначался исходно в дозе 25 мг один

Таблица 1

Применение диуретической терапии при постинфарктной ХСН [6]/ The use of diuretic therapy in postinfarction CHF [6]

ФК ХСН		Диуретическая терапия
II ФК	Без клинических признаков застоя	Малые дозы торасемида (2,5-5,0 мг в сут) или эплеренона (Иплерона) (12,5 мг) с антифибротической целью
	Застой	ПД (ТД) + эплеренон (Иплерон) (2 препарата)
III ФК	Поддерживающее лечение	ПД (торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + АМ КР (спиролактон, эплеренон (Иплерон) 25-50 мг/сут, ИКАГ (диакарб 0,25 мг/сут 3 дня в 2 недели)) (три препарата)
	Декомпенсация	ПД (торасемид 20-200 мг) ХТД + АМ КР (спиролактон до 300 мг + ИКАГ) (4 препарата)
IV ФК		ПД (торасемид 1-2 раза в сут или фуросемид в/в кап) ХТД + АМ КР (спиролактон до 300 мг + ИКАГ + при необходимости механическое удаление жидкости: изолированная ультрафильтрация, гемодиализ, ЭКМО) (5 препаратов/воздействий)

Примечание. ПД — петлевые диуретики, ИКАГ — ингибиторы карбоангидразы.

раз в день с последующим увеличением через 4 недели до 50 мг один раз в день под контролем уровня калия. Средняя доза эплеренона составила $39,1 \pm 3,8$ мг в сутки. Включение эплеренона в состав стандартной терапии ХСН способствовало достоверному снижению риска смерти по сердечно-сосудистой причине и/или госпитализации по поводу ХСН на 37% ($p < 0,001$). По отдельным составляющим комбинированной конечной точки получена сопоставимая положительная динамика: эплеренон уменьшил риск смерти по сердечно-сосудистой причине на 24% ($p = 0,01$), а число госпитализаций из-за прогрессирования ХСН — на 42% ($p < 0,001$) [27]. Основные результаты исследования представлены в табл. 2.

Эффект эплеренона не зависел от возраста больных, гендерных различий, уровня АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличия АГ, СД, фибрилляции предсердий, почечной дисфункции, причины развития ХСН. Эплеренон в исследовании показал высокий профиль безопасности. Достоверно более частое развитие гиперкалиемии (уровень калия $> 5,5$ ммоль/л) в группе эплеренона у 158 (11,8%) пациентов по сравнению с плацебо у 96 больных (7,2%) ($p < 0,001$) требовало коррекции дозы препарата, но не явилось причиной прекращения лечения с его помощью. Частота развития таких побочных эффектов, как гинекомастия и ухудшение функции почек, была такой же, как в группе плацебо, а эпизоды гипокалиемии (уровень калия $< 3,5$ ммоль/л) достоверно чаще развивались в контрольной группе (11% против 7,5%, $p = 0,002$). В исследовании отмечена отличная переносимость эплеренона с незначительной частотой развития осложнений, не отличавшихся в группе плацебо. Основные данные по исследованию представлены в табл. 1.

Проведенные исследования доказали не только положительное влияние эплеренона на прогноз у больных с АГ, ОИМ, ХСН, но и способность препарата снижать риск развития и прогрессирования ХСН [25–27].

На основании результатов РКИ созданы клинические рекомендации, согласно которым АМКР должны применяться у всех пациентов с симптомами ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $< 40\%$ для улучшения прогноза, клинического состояния и уменьшения повторных

госпитализаций вместе с иАПФ или БРА, β -адреноблокаторами, иНГЛТ-2 (ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа); класс рекомендаций I, уровень доказательности A. Возможность назначения препаратов из этой группы следует рассмотреть у пациентов с сохраненной и умеренно сниженной систолической функцией ЛЖ для снижения количества госпитализаций по поводу ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [1].

Таким образом, патогенетические механизмы эплеренона при ХСН заключаются в блокаде МКР, которая приводит:

- к уменьшению гипергидратации, гипокалиемии, уровня проколлагена III типа, реактивному интерстициальному фиброзу миокарда, вариабельности сердечного ритма;
- увеличению захвата норадреналина миокардом и барорефлекторной чувствительности;
- улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ, препятствию процессам ремоделирования сердца и сосудов, органопротективному эффекту;
- снижению риска аритмий, в т. ч. мерцательной, показателей общей смертности и частоты госпитализаций, риска внезапной сердечно-сосудистой смертности у постинфарктных больных [24, 28].

Кроме того, известно, что риск ССО резко повышается на каждой стадии ХБП и задолго до развития терминальной стадии [29]. Установлено, что при снижении СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² у больных ХСН увеличивается риск смерти в 2 раза, при снижении ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и почечной недостаточности риск смерти увеличивается в 3,8 раза [1, 6]. В кардиовасопротекции важнейшей стратегией также является терапия, направленная на торможение прогрессирования нефропатии и предупреждение развития крайне тяжелой стадии ХБП [29].

Согласно национальным рекомендациям по СН (2021) и рекомендациям по ХБП (2020) во время применения АМКР при ХСН рекомендуется строгий мониторинг биохимических показателей и электролитного баланса, особенно при сочетании с ХБП и СД 2 типа. Для оптимизации лечения и улучшения прогноза таких больных рекомендуется определение креатинина в крови, рСКФ (CKD-EPI), натрий-

уретического пептида и уровня K^+ . Назначение АМКР совместно с иАПФ или БРА на фоне постоянной терапии создает дополнительные кардио- и нефропротективные эффекты, однако может привести к развитию гиперкалиемии. Существует серьезная проблема у клиницистов при лечении ХСН с ХБП, СД 2 типа. До настоящего времени нет определенных выводов и рекомендаций по влиянию этой терапии на прогноз у больных с ССЗ в сочетании с ХБП, нет единого подхода к ведению таких пациентов. Нефрологи не могут не назначать блокаторы РААС, так как эта группа способствует антипротеинурическому и антигипертензивному эффектам, максимальной длительности сохранения остаточной функции почек. Поэтому для профилактики гиперкалиемии и фатальных событий рекомендуется придерживаться следующих правил. При ХБП С3–С5 концентрация K^+ должна составлять 4–5,0 ммоль/л. АМКР противопоказаны при СКФ < 30 мл/мин, при уровне $K^+ \geq 5$ ммоль/л. При терминальной стадии (С5–диализная) рекомендуется назначение спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сут в течение 3–6 мес, а при применении эплеренона допустимая доза составляет 50 мг не менее 3 мес (с тщательным контролем K^+) для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [29].

Контроль K^+ при назначении эплеренона (25 мг) при ХСН необходимо проводить в течение 1 года через 1, 4, 8, 12 недель; 6, 9, 12 мес; далее — каждые 6 мес. Терапия в любое время может осложниться гиперкалиемией по разным причинам. Если через месяц симптомы ХСН сохраняются, то дозу эплеренона увеличивают до 50 мг. При повышении $K \geq 6$ ммоль/л или снижения СКФ < 30 мл/мин необходимо прекратить лечение и обратиться к кардиологу и нефрологу. При снижении калия ниже 5 ммоль/л лечение возобновляют интермиттирующим курсом в дозе 25 мг через день, под контролем уровня калия.

В настоящее время проводятся исследования с новым нестероидным АМКР — финереноном, однако этот препарат не зарегистрирован в России и не может быть рекомендован в отечественной клинической практике. Перспективным направлением в терапии ХСН с ХБП

и СД 2 типа для снижения риска прогрессирования почечной патологии и кардиоваскулярных событий считается добавление к терапии ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2 дапаглифлозина) или аналога глюкагоноподобного пептида-1.

Таким образом, необходимы крупномасштабные РКИ, чтобы разрешить важные для клинической практики вопросы терапии больных с ХСН с коморбидными заболеваниями.

Заключение

Применение АМКР эплеренона в комплексной терапии больных с постинфарктным кардиосклерозом и клиническими признаками ХСН II-IV ФК, с ФВЛЖ $\leq 40\%$ является патогенетически оправданным, клинически эффективным и безопасным.

После перенесенного ИМ особенно важно сохранить сердце жизнеспособным, поэтому антифибротические эффекты эплеренона весьма актуальны и приводят к снижению риска развития и прогрессирования ХСН.

В связи с выраженными органопротективными свойствами необходимо учитывать необходимость длительного, порой пожизненного приема эплеренона в составе комплексной терапии при ведении больных ХСН с целью улучшения прогноза и качества жизни.

Оптимизация лечения ССЗ — трудная и не до конца решенная задача. Реализация возможностей антифибротической терапии с помощью селективной блокады эффектов альдостерона является перспективным направлением в реальной клинической практике. Врачам ежедневно приходится сталкиваться с проблемой выбора оптимального лекарственного средства. В этом случае целесообразно отдавать предпочтение препаратам с доказанной клинической эффективностью, положительным влиянием на прогноз, предсказуемым действием, хорошей переносимостью и экономически более доступным для больного. В нашей стране доступный эплеренон — селективный АМКР с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату — зарегистрирован под торговым названием Иплерон с дозировками 25 мг и 50 мг. Приемлемая цена и европейское качество производства повышают приверженность пациента к лечению и помогают расширить

его применение в реальной клинической практике. Важным является также идентичность показаний и противопоказаний Иплерона оригиналу. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество при участии Национального общества по изучению Сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, Общества специалистов по сердечной недостаточности. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156_1. [Clinical guidelines. Chronic heart failure. Association of Cardiovascular Surgeons Russian Society of Cardiology in collaboration with the National Society for the Study of Heart Failure and Myocardial Diseases, the Society of heart Failure Specialists. 2020. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156_1 (in Russian)].
2. Williams G. H. Cardiovascular benefits of aldosterone receptor antagonists: what about potassium? // *Hypertension*. 2005; 46: 265-266.
3. Курченко А. А. Кардиопротективные эффекты эплеренона // *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 15-20. [Kirichenko A. A. Kardioprotektivnye ehffekty ehplerenona // *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 15-20. (In Russ.)]
4. Chrissobolis S. Vascular Consequences of Aldosterone Excess and Mineralcorticoid Receptor Antagonism // *Curr Hypertens Rev*. 2017; 13 (1): 46-56. DOI: 10.2114/1573402113666170228151402.
5. Bauersachs J., Lother A. Mineralcorticoid Receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms // *Kindeg Int Suppl*. 2022; 12 (1): 19-26. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.001.
6. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение (5-й пересмотр) // *Кардиология*. 2018; 58 (S6). DOI: 10.18087/cardio/2475. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RN MOT po diagnostike, profilaktike i lecheniiu ostroj i khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti (5-peresmotr) // *Kardiologija*. 2018; 58 (S6). (In Russ.)]
7. Pitt B., Zannand F., Remme W., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-717.
8. De Gasparo V., Joss U., Ramjoue H. P., et al. Threnew epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro // *Jpharmacol Exp Ther* 1987; 240: 650-656.
9. Леонова М. В., Алимова Э. Э., Еремина Ю. Н. Эволюция антагонистов минералкортикоидных рецепторов: эплеренон и спиронолактон // *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 60-65. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.60-65. [Leonova M. V., Alimova E. E., Eremina Yu. N. The evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: eplerenone and spironolactone // *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 60-65. (In Russ.)]
10. Гиляревский С. Р., Голишид М. В., Кузьмина И. М. Блокада минералкортикоидных рецепторов при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: клинические и фармакологические аспекты применения эплеренона // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15 (3): 143-150. [Gilyarevskij S. R., Golschmid M. B., Kuzmina I. M. Ingibition of mineralcorticoid receptors in treatment of cardiovascular diseases: clinical and pharmacological aspects of the eplerenone therapy // *Russian Heart Journal*. 2016; 15 (3): 143-150. (In Russ.)] DOI: 10.18087/rhj.2016.3.2198.
11. Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В., Шуйская О. А. и др. Возможности применения диуретической терапии в клинике внутренних болезней // *Терапия*. 2017; 2: 84-94. [Evdokimova A. G., Evdokimov V. V., Shujskaja O. A., et al. Vozmognosti primenenija diureticheckoy terapii v klinike vnutrennich bolezney // *Terapija*. 2017; 2: 84-94. (In Russ.)]
12. Azibani F., Benart L., Schlossarek S., et al. Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart. 212; 59 (6): 1179-1187. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190512.
13. Yamagi M., Tsutamoto T., Kawahara C., et al. Effect of Eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1(c) levels in patients with chronic heart failure // *Am H J*. 2010; 160: 915-921.
14. Pelliccia F., Patti G., Rosano, et al. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis // *Int J Cardiol*. 2014; 177 (1): 219-228.
15. Burgess E., Lacourciere Y., Ruilope L. M., et al. Assessment of the long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension // *Clin Ther*. 2003; 25: 2388-2404.
16. Pitt B., Reichel N., Wilenbrock R., et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study // *Circulation*. 2003; 108 (15): 1831-1838.
17. Epstein M., Williams G. H., Weinberger M., et al. Selective Aldosterone Blockade with Eplerenone

- Reduces Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes // Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1: 940-951.
18. *Deinum J., Rixen N. P., Lenders J. W.* Pharmacological treatment of aldosterone excess // Pharmacol Ther. 2015; 154: 120-123. DOI: 10.1016/j.pharmthera. 2015.07.006.
 19. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020 // Росс. кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786. [Clinical guidelines. Arterialnaya gipertensiya u vsroslich. 2020 // Ross. Kardiolog. Jurnal. 2020; 25 (3): 3786. (In Russ.)] DOI: 10/15829/1560-4071-20-20-3-3786.
 20. *Гуляревский С. Р.* Влияние базовой терапии на частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности: возможности и ограничения в современной клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (10): 4699. [Gilyarevsky S. R. Influence of standard heart failure therapy on readmission rate: opportunities and limitations in modern clinical practice // Russian Journal of Cardiology. 2021; 26 (10): 4699.] DOI:10.15829/1560-4071-2021-4699.
 21. *Dahal K., Kunwar S., Rijal J., et al.* The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies // Am. J Hypertens. 2015; 28 (11): 1376-1385.
 22. *Calhoun D. A., White W. B.* Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension // J Am Soc Hypertens. 2008; 2 (6): 1376-1385.
 23. *Смирнова М. Д., Агеев Ф. Т.* Хроническая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда: особенности терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 10 (1): 40-44. [Smirnova M. D., Ageev F. T. Chronic heart failure as a myocardial infarction complication: therapy features // RMJ. Medical Review. 2019; 10 (1): 40-44. (In Russ.)]
 24. *Евдокимова А. Г., Коваленко Е. В., Евдокимов В. В.* и др. Антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов: преимущества применения эплеренона (Иплерон) у больных хронической сердечной недостаточностью // Поликлиника. 2019; 6: 33-38. [Evdokimova A. G., Kovalenko E. V., Evdokimov V. V., et al. Antagonists mineralcorticoid receptors: preimushchestva primeneniya eplerenona (Ipleron) in patients of chronic heart failure // Poliklinika. 2019; 6: 33-38 (In Russ.)]
 25. *Pitt B., Remme W., Zannad F., et al.* Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction // N Engl J Med. 2003; 348: 1309-1321.
 26. *Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E., et al.* Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study // European Heart Journal. 2014; 35 (34): 2295-2302.
 27. *Zannad F., McMurray J. J. V., Drexler H., et al.* Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) // Eur J Heart Fail. 2011; 12 (6): 617-622.
 28. *Верткин А. Л., Абдуллаева А. У., Кноринг Г. Д.* Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона // Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 73-80. [Vertkin A. V., Abdullaeva A. U., Knoring G. D. Terapy of chronic heart failure: the possibilities of eplerenone // Cons. Med. 2017; 19 (1): 73-78. (In Russ.)]
 29. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2021. 236 с. Ассоциация нефрологов РФ. Cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2. [Clinical guidelines. Hronicheskaya bolezni' pochek. 2021. 236 s. (In Russ.)]
 30. *Shao P.-P., Liu C.-J., Xu Q., Zhang B., Li S.-H., Wu Y., Sun Z. and Cheng L.-F.* (2018) Eplerenone Reverses Cardiac Fibrosis via the Suppression of Tregs by Inhibition of Kv1.3 Channel. Front. Physiol. 9:899. DOI: 10.3389/fphys.2018.00899
 31. Инструкция по медицинскому применению Иплерона. [Instructions for the medical use of Ipleron.]

Сведения об авторах:

Евдокимова Анна Григорьевна,

заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; Aevdokimova@rambler.ru

Стрюк Раиса Ивановна, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; rstryuk@list.ru

Евдокимов Владимир Вячеславович,

д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; vvevdokimov@rambler.ru

Каптаева Анар Каратаевна, к.м.н.,

доцент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; an_kk@list.ru

Information about the authors:

Anna G. Evdokimova, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal 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; Aevdokimova@rambler.ru

Raisa I. Stryuk, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal 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; rstryuk@list.ru

Vladimir V. Evdokimov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Functional Diagnostics 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; vvevdokimov@rambler.ru

Anar K. Kaptaeva, MD, Associate Professor of the Department of Internal 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; an_kk@list.ru

Поступила/Received 23.11.2022

Принята в печать/Accepted 28.11.2022

С заботой о Сердце!



эплеренон
ИПЛЕРОН

ПОМОЩЬ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Способствует защите от фиброза миокарда^{1,4,5,7,8}
- Способствует замедлению прогрессирования ХСН^{1,2,5}
- Снижает общую смертность^{1,2,5}



Рег.уд. №ЛП-005308

РАНОКАРДУМ®
ЧТОБЫ СЕРДЦЕ ОТДЫХАЛО

РАНОЛАЗИН

Рег. уд. ЛП-006519



РАНОКАРДУМ® – антиангинальный препарат, который позволяет сердцу полноценно расслабиться в диастолу. Без влияния на ЧСС и АД⁶



**Если сердце отдыхает,
боль уходит,
боль стихает**

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S6); 2. Pitt B, et al. N Engl J Med. 2003; 348: 1309-21; 3. Beygui F, et al. J Am Coll Cardiol. 2016 Apr 26; 67(16): 1917-27; 4. Shao P.P. Front Physiol 2018 13:9:899; 5. Инструкция по медицинскому применению Иплерона; 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Ранокардум 7. Евдокимова А.Г. с соавт. 2019, Поликлиника №6, с.33-38; 8. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т.// РМЖ. Медицинское обозрение, 2019 10 (1): 40-44.

РЕКЛАМА



ESKO PHARMA
excellence is in idea

142717, Московская обл., Ленинский район, пос.Развилка, квартал 1, владение 9; тел: +7(495) 980 95 15; www.eskopharma.ru

Вторичная профилактика цервикального рака: современный подход к диагностике

Т. В. Клинышкова, ORCID: 0000-0002-0544-8184, klin_tatyana@mail.ru

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

Резюме. По данным Всемирной организации здравоохранения, рак шейки матки является четвертым по распространенности видом злокачественных новообразований среди женщин в мире: в 2020 г. число новых случаев заболевания достигло 604 000. Среди женщин репродуктивного возраста рак шейки матки является вторым по распространенности видом злокачественных новообразований и второй причиной смерти от них в мире. В России заболеваемость раком шейки матки на протяжении последних лет находится на второй позиции после рака тела матки в структуре злокачественных новообразований гениталий в стране. Проблема роста заболеваемости раком шейки матки требует совершенствования цервикального скрининга. Последнее десятилетие характеризуется появлением новых высокоинформативных методов диагностики предрака и активным внедрением современных подходов в практику во многих странах. В Глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения по ускорению ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения цервикальному скринингу придается первостепенное значение. Современный цервикальный скрининг включает переход на первичный скрининг на вирус папилломы человека либо ко-тест с последующей тактикой (triage) в случае выявления высокого риска инфицирования данным вирусом. Представлен обзор и анализ современных данных по этой проблеме за последнее десятилетие. Обсуждаются вопросы доказательств информативности традиционного цитологического скрининга, жидкостной цитологии, скрининга на вирус папилломы человека, ко-теста, triage-стратегий позитивных на вирус папилломы человека женщин, интервала скрининга на вирус папилломы человека. Иммуноцитохимический метод двойного окрашивания p16/Ki67 предлагается для triage позитивных на вирус папилломы человека женщин как более информативный, чем цитологический для детекции CIN2⁺/CIN3⁺, проведена оценка стратификации риска предрака при использовании данного метода. Наряду с расширением масштабов вакцинации против вируса папилломы человека повышение уровня цервикального скрининга и охвата женского населения, участвующего в скрининге, позволит добиться снижения заболеваемости и смертности, связанных с раком шейки матки.

Ключевые слова: цервикальный скрининг, тест на вирус папилломы человека, ко-тест, triage, p16/Ki67.

Для цитирования: Клинышкова Т. В. Вторичная профилактика цервикального рака: современный подход к диагностике // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 26-31. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.004

Secondary prevention of cervical cancer: a modern approach to diagnosis

Tatyana V. Klynyshkova, ORCID: 0000-0002-0544-8184, klin_tatyana@mail.ru

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

Abstract. According to WHO, cervical cancer is the fourth most common type of cancer among women in the world, in 2020 the number of new cases of the disease reached 604,000. Among women of reproductive age, cervical cancer is the second most common type of cancer and the second cause of cancer death in the world. In the Russian Federation, the incidence of cervical cancer in recent years has been in the second position after uterine body cancer in the structure of genital cancers in the country. The problem of increasing incidence of cervical cancer requires the improvement of cervical screening. The last decade is characterized by the emergence of new highly informative methods for diagnosing precancer and the active introduction of modern approaches into practice in many countries. In the WHO Global Strategy to Accelerate the Elimination of cervical cancer as a public health problem, cervical screening is given priority. Modern cervical screening includes switching to primary human papillomavirus (HPV) screening or a cotesting followed by a triage in case of human papillomavirus detection. An overview and analysis of current data on this problem over the past decade is presented. The issues of evidence of the informativeness of traditional cytological screening, liquid cytology, HPV screening, cotesting, triage strategies of HPV-positive women, human papillomavirus screening interval are discussed. The immunocytochemical method of double staining p16/Ki67 is proposed for triage HPV-positive women, as more informative than cytological for the detection of CIN2⁺/CIN3⁺, an assessment of the risk stratification of precancerous

using this method was carried out. Along with the expansion of human papillomavirus vaccination, increasing the level of cervical screening and coverage of the female population will help to reduce the morbidity and mortality associated with cervical cancer.

Keywords: cervical cancer screening, human papillomavirus testing, co-testing, triage, p16/Ki67 dual-staining.

For citation: Klinskykhova T. V. Secondary prevention of cervical cancer: a modern approach to diagnosis // *Lechaschi Vrach*. 2022; 12 (25): 26-31. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.004

По данным IARC (от англ. International Agency for Research on Cancer — Международное агентство по изучению рака) в 2020 г. было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и 9,9 млн смертей от них в 185 странах мира. Рак шейки матки (РШМ) — четвертая по распространенности разновидность ЗНО среди женщин во всем мире после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких. В 2020 г. было зарегистрировано 604 000 новых случаев РШМ и 342 000 случаев смерти от этого заболевания [1]. Среди женщин репродуктивного возраста РШМ является второй по распространенности разновидностью ЗНО и второй причиной смерти от рака в мире [2].

Всемирная ассамблея здравоохранения в 2020 г. приняла Глобальную стратегию по ускорению ликвидации РШМ как проблемы общественного здравоохранения. Ликвидация РШМ была определена как достижение порогового значения, составляющего менее 4 случаев заболевания на 100 000 женщин в год. В целях достижения этого порогового значения к концу XXI века Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были намечены целевые показатели «90-70-90», которые должны быть обеспечены к 2030 г. и стабильно поддерживаться впоследствии. Показатели «90-70-90» означают следующее: 90% девочек к 15 годам должны быть вакцинированы против вируса папилломы человека (ВПЧ; первичная профилактика), 70% женщин должны пройти скрининг на ВПЧ на основе высокоэффективного теста (вторичная профилактика) и 90% женщин с предраком и инвазивным РШМ — получить соответствующее лечение (третичная профилактика). По мнению экспертов ВОЗ, реализация этой глобальной стратегии обеспечит снижение среднего уровня заболеваемости РШМ на 42% к 2045 г. и на 97% — к 2120 г., что предотвратит более 74 млн новых случаев и более 62 млн смертей от РШМ.

Показатель заболеваемости РШМ в мире составляет 13,1 на 100 000 женщин и варьирует в разных странах в диапазоне от 2 до 75 на 100 000 женщин [2]. В РФ заболеваемость РШМ на протяжении последних лет находится на второй позиции после рака тела матки в структуре рака гениталий в стране, в 2020 г. она составила 19,8 на 100 000 женщин, прирост заболеваемости за 10 лет составил 13,6% [3, 4].

Вторичная профилактика РШМ — многоступенчатый процесс, который объединяет цервикальный скрининг и постскрининговый менеджмент, включающий кольпоскопию, биопсию, гистологическую верификацию и лечение предрака шейки матки. Проведение скрининга и лечения реализуется с помощью программ организованного и неорганизованного, или оппортунистического, скрининга. Цервикальный скрининг включает ВПЧ-тестирование, цитологическое исследование или их одновременное сочетание (ко-тестирование), реже — VIA-тест

(визуальный метод с использованием раствора уксусной кислоты, 3%).

Папилломавирусная инфекция имеет широкое распространение, в подавляющем большинстве случаев элиминация ВПЧ происходит в течение нескольких месяцев после инфицирования (медиана для различных типов ВПЧ — в пределах 1 года). Прогрессия в предрак (цервикальную интраэпителиальную неоплазию, CIN) зависит от типа ВПЧ, которые подразделяют на ВПЧ низкого и высокого риска (ВПЧ ВР), а также от длительности персистенции ВПЧ ВР. Генотипирование ВПЧ (ДНК или мРНК) в цервикальных образцах позволяет установить наличие ВПЧ ВР. Доказано, что отдельные онкогенные генотипы ВПЧ обладают различным канцерогенным потенциалом, при этом ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 52-го и 58-го типов имеют самые высокие абсолютные риски CIN2⁺ или CIN3⁺ [5-8], поэтому генотипирование ДНК или мРНК ВПЧ ВР имеет основное значение для профилактики РШМ.

ВПЧ-скрининг

В 2014 г. G. Ronco и др. был представлен анализ 4 европейских рандомизированных клинических исследований (РКИ; 176 464 женщины 20-64 лет) по эффективности ВПЧ-скрининга для профилактики инвазивного РШМ [8]. Было установлено, что скрининг на ВПЧ обеспечивает на 60-70% большую защиту от инвазивного РШМ в сравнении с цитологическим исследованием шейки матки. Учитывая значимость ВПЧ в канцерогенезе и высокую эффективность ВПЧ-скрининга, с 2016 г. в ряде стран произошел переход на организованный первичный ВПЧ-скрининг либо ко-тестирование (ВПЧ + цитология) [7]. По результатам систематического обзора 2020 г. генотипирование ВПЧ подтверждает высокую клиническую значимость ВПЧ-скрининга для определения степени риска CIN3⁺ [9].

В стадии активного изучения находятся вопросы идентификации ВПЧ в образцах, полученных посредством самозабора, в сравнении с клинически собранными образцами [10-13]. Самостоятельно полученные пробы для тестирования ВПЧ позволяют расширить охват обследования без участия медработника. ВПЧ ВР-тесты, основанные на сигнальной амплификации и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в вагинальных образцах самозабора (self sample) демонстрируют различную чувствительность и специфичность для CIN2⁺ в сравнении с клиническими образцами. Чувствительность была соизмерима при использовании методов, основанных на ПЦР, как в клинических пробах, так и в образцах самозабора; специфичность для исключения CIN2⁺ имела незначительные различия в пользу клинических образцов. Последний систематический обзор и метаанализ (2022 г.) посвящен оценке

точности тестов на ВПЧ нового поколения, основанных на ПЦР (GP5+/6+, SPF10, non GP5+/6+ PCR), в моче в сравнении с клинически собранными образцами для выявления CIN2⁺. По мнению Н. W. Cho и др., мочевого тест на ВПЧ может стать достойным альтернативным инструментом скрининга для выявления CIN [12].

Цитологический метод

Цитологический метод исследования длительное время оставался единственным вариантом цервикального скрининга. Недостаточная эффективность оппортунистического цитологического скрининга в государственной системе здравоохранения негативно влияла на показатели заболеваемости и запущенности РШМ в РФ [3, 14]. Анализ заболеваемости РШМ в РФ за 15-летний период (2002-2016 гг.) показал тенденцию к приросту заболеваемости (Тпр. +1,72%). Омоложение РШМ подтверждалось темпами прироста заболеваемости у женщин 20-24 лет в Омской области и РФ (Тпр. +3,33% и +2,77% соответственно). Среди заболевших РШМ больше всего женщин в возрасте 50-54 лет в Омской области (13,0%) и РФ (12,8%) в структуре случаев цервикального рака. В соответствии с последними статистическими данными, средний возраст женщин с впервые установленным диагнозом РШМ составляет 52,5 лет в РФ и является минимальным относительно других локализаций рака гениталий и молочных желез, учитывая, что РШМ относится к видимым локализациям рака.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2020 г.) подходы к цервикальному скринингу в стране изменились. В качестве цервикального скрининга используются два вида тестирования: цитологическое исследование микропрепарата шейки матки всем женщинам в возрасте от 21 до 65 лет с интервалом в 3 года и молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на всю группу ВПЧ ВР (не менее 12 типов) с 30 лет [15].

Традиционная цитология

Проведен сравнительный анализ эффективности традиционной цитологии (Pap-тест) среди пациенток с заключением «норма», или NILM (негативный результат в отношении интраэпителиального поражения и рака). Крупномасштабное сравнительное исследование J. Gage и др. (1 011 092 женщины от 30 до 64 лет) по оценке риска CIN3⁺ проводилось среди пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ и отрицательным Pap-тестом. Установлено, что 3-летний риск CIN3⁺ у ВПЧ-негативных женщин был статистически значимо ниже, чем 3-летний риск у пациенток с Pap-негативным результатом [16].

Эффективность традиционной цитологии продолжает обсуждаться, включая вопросы цитогистологического соответствия [17-20]. В 2017 г. были опубликованы рекомендации Американского общества цитопатологов (ASC) по цервикальной цитогистологической корреляции. По данным А. Gupta и др. (2020 г.), анализ соответствия цитологических заключений гистологическим результатам на основании рекомендаций ASC (341 биопсия шейки матки с соответствующим анализом мазка по Папаниколау) позволил установить совпадение данных в 73% случаях. В остальных случаях имели место расхождения данных цитологии с гистологическим результатом, как значительные (6,4%), так и незначительные (20,5%) [18].

Жидкостная цитология

Традиционная (Pap-тест) и жидкостная разновидности цитологического метода имеют различный баланс преимуществ и недостатков. Более информативная жидкостная цитология (Liquid-based cytology, LBC) имеет расширенные возможности по объему обследования. Она позволяет идентифицировать не только клеточный состав экзо- и эндоцервикса по системе Бетесда (NILM, ASCUS, LSIL, HSIL, AGC), но и проводить ВПЧ-тест, а также оценку экспрессии p16/Ki67. В сравнении с традиционным цитологическим исследованием, метод LBC показал более высокую чувствительность для выявления CIN2⁺ и CIN3⁺, аналогичную специфичность и положительную прогностическую ценность, а также меньшую долю неудовлетворительных мазков [21, 22]. Кроме того, по данным РКИ была доказана корреляция между исходными данными LBC и снижением частоты CIN2, CIN3 и инвазивных видов рака в последующих раундах скрининга [20]. Поэтому на основании полученных результатов рабочая группа IARC пришла к выводу, что скрининг с помощью LBC снижает заболеваемость и смертность, связанную с РШМ (группа А).

В крупномасштабном исследовании М. Trzeszcz и соавт. были продемонстрированы результаты комплексного скрининга, который включал LBC, ВПЧ-тест на 14 типов ВПЧ ВР, тест двойного окрашивания на p16/Ki67 в рамках оппортунистического цервикального скрининга [19]. Данные LBC коррелировали с результатами ВПЧ-теста. Так, если при NILM положительный ВПЧ-тест отмечался у 8,4%, то при ASC-US — у 48,9%, LSIL — у 77,2%, при ASC-H — у 84,6%, HSIL — у 90,7% обследованных женщин; при AGC — в 26,7% случаях. Значимость ВПЧ-теста относительно цитологии в этом исследовании иллюстрируют следующие данные. ВПЧ ВР-позитивным пациенткам выполнялась кольпоскопия и биопсия. Среди ВПЧ ВР-позитивных женщин с NILM гистологические данные позволили установить HSIL (CIN2⁺) в 28,3% случаев.

VIA-тест

VIA-тест (англ. Visual Inspection with Acetic Acid — визуальный метод оценки состояния шейки матки с использованием раствора уксусной кислоты, 3%) благодаря своей низкой стоимости был внедрен в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения и странах с ограниченным доступом к медицинской помощи. Несколько проведенных в Индии РКИ по оценке эффективности VIA-теста в сравнении с отсутствием скрининга установили снижение заболеваемости и смертности, связанных с РШМ, в том числе после нескольких раундов скрининга. В Южной Африке также было зафиксировано уменьшение случаев CIN2⁺ при использовании VIA-теста в сравнении с контролем. Рабочая группа IARC, признавая субъективный характер теста, отметила, что эта оценка применима к скринингу, проводимому с использованием системы обеспечения качества, выполняемому хорошо подготовленными медицинскими работниками и при последующем наблюдении и лечении. Однако доказательства того, что VIA снижает заболеваемость РШМ, являются слабыми. Признают, что в учреждениях, которые внедряли скрининг на основе VIA-теста, переход к тестированию на ВПЧ ускорит снижение РШМ.

Ко-тест

Метод LBC в комбинации с ВПЧ-тестом демонстрирует высокую эффективность в скрининговых программах разных стран [7, 19, 24]. Сравнительная эффективность ВПЧ-тестирования и ко-тестирования ДНК папилломавируса оценивалась в многочисленных исследованиях, включая метаанализ. Было показано, что кумулятивные риски CIN2⁺ и CIN3⁺ в течение длительного периода наблюдения минимально различались между женщинами с отрицательными результатами ко-теста и женщинами с отрицательными результатами ВПЧ-тестирования [16]. В 2021 г. в Германии выполнено крупномасштабное популяционное исследование для сравнения двух стратегий цервикального скрининга — ко-теста и ВПЧ-теста с последующей кольпоскопией при позитивном скрининге. Ко-тест проводился с использованием ВПЧ-генотипирования (Hybrid Capture2, GP5+/6+ PCR-EIA), традиционного Pap-теста и LBC (ThinPrep). По мнению авторов, ко-тест не имел преимуществ перед ВПЧ-тестом [24].

Triage

Большое внимание уделяется вопросам дальнейшего ведения или сортировки ВПЧ-позитивных женщин (triage). Рабочая группа IARC признает, что triage помогает максимизировать преимущества цервикального скрининга и оказать существенное влияние на эффективность программы скрининга. Существует несколько стратегий сортировки, они включают использование генотипирования на ВПЧ 16-го и 18-го типов, цитологическое исследование, двойное окрашивание p16/Ki67, кольпоскопию, VIA и их комбинации. Triage-стратегии ВПЧ-позитивных женщин четко регламентированы в каждой стране [10, 15, 23], различия касаются возраста начала ВПЧ-скрининга, интервала исследования и метода обследования (цитология, или p16/Ki67, или кольпоскопия при ВПЧ 16-го и 18-го типов и т. д.). Известно, что в среднем в 80-90% случаев происходит спонтанная элиминация ВПЧ, в остальных случаях есть риск развития персистирующей формы ВПЧ-инфекции. Данная система ведения ВПЧ-позитивных женщин в динамике направлена на выявление персистенции ВПЧ ВР — необходимого условия развития неоплазии (CIN). Важно, что при типоспецифической персистенции ВПЧ ВР риск CIN3⁺ в 6 раз выше относительно новой ВПЧ-инфекции и в 30 раз выше, чем у женщин без ВПЧ-инфекции, за 10-летний период [25].

Данные крупномасштабных РКИ подтверждают необходимость начала скрининга на ВПЧ с возраста 30 лет и увеличения интервалов скрининга до 5 лет [8]. Международный подход к triage следующий. В тех странах, где в качестве скрининга применяется ВПЧ-тест и результат теста положительный, последующее ведение предусматривает проведение цитологического исследования шейки матки у этих пациенток (first triage). При выявлении ASCUS+ женщина направляется на кольпоскопию, при результате NILM — повторное обследование на ВПЧ ВР через 12 мес (second triage). Если ВПЧ-тест через 12 мес положительный, рекомендуется кольпоскопия, если тест отрицательный, то в последующем — рутинный скрининг. В некоторых странах при обнаружении ВПЧ 16-го, 18-го типов пациентка сразу направляется на кольпоскопию (США, Австралия),

при выявлении других типов ВПЧ ВР показана жидкостная цитология, при выявлении ASCUS+ — кольпоскопия. Если первичный скрининг проводится в варианте ко-теста (Германия, США), то повторный ко-тест (second triage) рекомендуется через 6-12 мес, при позитивном результате (любом из двух) — кольпоскопия, при негативном ко-тесте рекомендован рутинный скрининг с интервалом обследования от 3 до 7 лет в зависимости от возраста женщины [10]. При любых формах первичного скрининга и получении аномальных результатов цитологии (ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC) пациентка направляется на кольпоскопию. Данный метод позволяет визуализировать шейку матки, определить наличие аномальных кольпоскопических признаков и выполнить биопсию.

На основании данных британского долгосрочного РКИ ARTISTIC (англ. A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology — рандомизированное исследование результатов скрининга для улучшения цитологии) в 2019 г. было выдвинуто предложение о продлении интервала скрининга до 10 лет для женщин с отрицательным ВПЧ-тестом. Авторы обнаружили аналогичный уровень защиты через 10 лет после отрицательного ВПЧ-теста и через 3 года после отрицательного цитологического анализа (10-летний кумулятивный риск CIN3⁺). Эти данные подтверждают возможность более длительного интервала скрининга после отрицательного теста на ВПЧ, чем после отрицательного цитологического теста [25].

В РФ рекомендуется молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на всю группу ВПЧ ВР (не менее 12 типов) всем женщинам в возрасте от 30 до 65 лет каждые 5 лет (у ВПЧ-негативных женщин) и ежегодное — у ВПЧ-позитивных [15]. Обследование в объеме ко-теста (ВПЧ-тест + цитология) регламентировано с 30-летнего возраста в рамках скрининга, все инфицированные ВПЧ 16-го и/или 18-го типов, независимо от результатов цитологии, а также имеющие аномальную цитологию (ASCUS на фоне ВПЧ ВР, ASC-H, LSIL, HSIL) должны быть направлены на кольпоскопию. При верификации CIN2⁺ рекомендована активная тактика ведения, после выздоровления пациентки скрининг должен быть продолжен до возраста 65 лет (при условии предыдущего адекватного скрининга в течение 10 лет и отсутствии CIN2 в течение 20 лет).

p16/Ki67

Иммуноцитохимический метод двойного окрашивания специфических биомаркеров канцерогенеза p16/Ki67 в цервикальном эпителии применяется при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки. При персистирующем течении инфекции, вызванной ВПЧ ВР, уровень экспрессии p16INK4a (p16) возрастает, способствуя усилению пролиферации цервикального эпителия (экспрессия Ki67). Данный метод рекомендуется использовать у пациенток с CIN с целью выбора тактики ведения и для triage ВПЧ-позитивных пациенток при первичном ВПЧ-скрининге [19, 26-30]. В исследовании ATHENA (n = 7727) было показано, что для выявления CIN3⁺ чувствительность метода p16/Ki67 была значительно выше Pap-цитологии (74,9% против 51,9%) [27]. Появились также доказательства преимущества оценки p16/Ki67

для детекции CIN2⁺/CIN3⁺ в сравнении с ВПЧ ВР-тестом среди пациенток с начальными признаками аномальных цитологических мазков, таких как ASCUS или LSIL [31].

В рамках оппортунистического скрининга установлено, что положительный тест на p16/Ki67 среди женщин с аномальной цитологией коррелировал с тяжестью поражения. Так, при ASCUS позитивный тест обнаружен в 30,0%, LSIL — в 35,2%, ASC-H — в 87,1%, HSIL — в 91,2% случаев [19]. Немаловажно, что получены результаты долгосрочной стратификации риска цервикального предрака при использовании данного метода в сравнении с цитологией. ВПЧ-позитивные женщины с p16/Ki67-отрицательными результатами имели значительно более низкие пятилетние риски CIN2⁺ в сравнении с ВПЧ-позитивными женщинами с нормальной цитологией [31, 32].

Заключение

Проблема роста заболеваемости РШМ требует совершенствования цервикального скрининга. Последнее десятилетие характеризуется появлением новых высокоинформативных методов диагностики предрака и активным внедрением современных подходов в практику во многих странах. На смену цитологического вида скрининга пришли рекомендации обязательного проведения ВПЧ-тестирования, ко-тестирования в модификации сочетания ВПЧ-теста с жидкостной/традиционной цитологией, определены интервалы ретестирования в зависимости от наличия ВПЧ ВР, совершенствуются triage-стратегии обследования ВПЧ-позитивных пациенток, включая тест двойного окрашивания p16/Ki67, определена последовательность действий акушера-гинеколога. Эффективность профилактических мероприятий может быть повышена в условиях организованной модели скрининга.

Даже при использовании мероприятий, эффективность которых доказана, для успешной профилактики РШМ требуется взаимодействие со всеми звеньями системы здравоохранения, которые могут обеспечить адекватное наблюдение, включая сортировку, когда это необходимо, и соответствующее лечение женщин с положительными результатами скрининга. Наряду с расширением масштабов вакцинации против ВПЧ, повышение уровня цервикального скрининга и охвата женского населения, участвующего в нем, позволит добиться снижения заболеваемости и смертности, связанных с РШМ. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249.
2. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis // *Lancet Glob Health.* 2020; 8 (2): e191-e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6).

4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
[Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)]
5. Клинышкова Т. В., Турчанинов Д. В., Фролова Н. Б. Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиции профилактики рецидивирования гиперплазии эндометрия // *Акушерство и гинекология.* 2020; 1: 135-140.
[Klinyshkova T. V., Turchaninov D. V., Frolova N. B. Clinical and epidemiological aspects of uterine body cancer from the perspective of prevention of recurrence of endometrial hyperplasia // *Obstetrics and gynecology.* 2020; 1: 135-140. (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.135-140>.
6. Guan P., Howell-Jones R., Li N., et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer // *Int J Cancer.* 2012; 131: 2349-2359 <https://doi.org/10.1002/ijc.27485>.
7. Прилепская В. Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения // *Гинекология.* 2019; 21 (3): 6-8.
[Priplepskaya V. N. HPV-associated diseases of the cervix: screening, examination methods, principles of treatment // *Ginekologiya.* 2019; 21 (3): 6-8. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.3.190595>.
8. Wentzensen N., Arbyn M., Berkhof J., et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice // *Int J Cancer.* 2017; 140 (10): 2192-2200. <https://doi.org/10.1002/ijc.30579>.
9. Ronco G., Dillner J., Elfström K. M., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *Lancet.* 2014; 383: 524-532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7).
10. Bonde J. H., Sandri M. T., Gary D. S., et al. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review // *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 24 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>.
11. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A., et al. Eurogin 2017 Roadmap: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs // *Int J Cancer.* 2018; 143 (4): 735-745. <https://doi.org/10.1002/ijc.31261>.
12. Arbyn M., Castle P. E., Schiffman M., et al. Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening // *Int J Cancer.* 2022; 151 (2): 308-312. <https://doi.org/10.1002/ijc.33967>.
13. Cho H. W., Shim S. R., Lee J. K., et al. Accuracy of human papillomavirus tests on self-collected urine versus clinician-collected samples for the detection of cervical precancer: a systematic review and meta-analysis // *J Gynecol Oncol.* 2022; 33 (1): e4. <https://doi.org/10.3802/jgo.2022.33.e4>.
14. Arbyn M., Smith S. B., Temin S., et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples:

- updated meta-analyses // *BMJ*. 2018; 363: k4823-k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823> PMID: 30518635.
15. Клинышкова Т. В., Турчанинов Д. В., Буян М. С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области // *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: 102-108.
[Klinyshkova T. V., Turchaninov D. V., Buyan M. S. Epidemiological aspects of cervical cancer in the Omsk region // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 3: 102-108 (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3.102-108>.
 16. Адамян Л. В., Аполихина И. А., Артымук Н. В. и др. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. М., 2020. 59 с.
[Adamyan L. V., Apolikhina I. A., Artyumuk N. V., et al. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix // *Clinical recommendations*. М., 2020. 59 p.]
 17. Gage J. C., Schiffman M., Katki H. A., et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test // *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106 (8): dju153-dju153. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju153>. PMID: 25038467.
 18. Goodman S., Mody R. R., Coffey D., et al. Negative Pap tests in women with high-grade cervical lesions on follow-up biopsies: Contributing factors and role of human papillomavirus genotyping // *Diagn Cytopathol*. 2018; 46 (3): 239-243. <https://doi.org/10.1002/dc.23874>.
 19. Gupta R., Hariprasad R., Dhanasekaran K., et al. Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology guidelines (2017) at a cancer research centre // *Cytopathology*. 2020; 31 (1): 53-58.
 20. <https://doi.org/10.1111/cyt.12774>. PMID: 31535740.
 21. Trzszecz M., Mazurek M., Jach R., et al. Liquid-Based Screening Tests Results: HPV, Liquid-Based Cytology, and P16/Ki67 Dual-Staining in Private-Based Opportunistic Cervical Cancer Screening // *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (8): 1420. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112012>. PMID: 34441354.
 22. Strander B., Andersson-Ellström A., Milsom I., et al. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study // *Cancer*. 2007; 111: 285-291. <https://doi.org/10.1002/cncr.22953>. PMID: 17724676.
 23. Klug S. J., Neis K. J., Harlfinger W., et al. A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance // *Int J Cancer*. 2013; 132: 2849-2857. <https://doi.org/10.1002/ijc.27955>. PMID: 23175270.
 24. Pankaj S., Nazneen S., Kumari S., et al. Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: A study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar // *Indian J Cancer*. 2018; 55 (1): 80-83. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_352_17.
 25. Pan Q. J., Hu S. Y., Guo H. Q., et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing: a pooled analysis using the data from 13 population-based cervical cancer screening studies from China // *Gynecol Oncol*. 2014; 133 (2): 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.008>.
 26. Liang L. A., Einzmann T., Franzen A., et al. Cervical Cancer Screening: Comparison of Conventional Pap Smear Test, Liquid-Based Cytology, and Human Papillomavirus Testing as Stand-alone or Cotesting Strategies // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021; 30 (3): 474-484. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1003>.
 27. Gilham C., Sargent A., Kitchener H. C., et al. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT // *Health Technol Assess*. 2019; 23 (28): 1-44.
 28. <https://doi.org/10.3310/hta23280>.
 29. Клинышкова Т. В., Самосудова И. Б., Буян М. С. Сравнительная оценка результатов иммуноцитохимического исследования коэкспрессии p16/Ki-67 среди больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека // *Гинекология*. 2021; 23 (4): 341-345.
[Klinyshkova T. V., Samosudova I. B., Buyan M. S. Comparative evaluation of the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 coexpression among patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus // *Ginekologiya*. 2021; 23 (4): 341-345. (In Russ.)]
 30. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.200949>.
 31. Wright T. C. Jr., Behrens C. M., Ranger-Moore J., et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial // *Gynecol Oncol*. 2017; 144 (1): 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.031>.
 32. Wentzensen N., Clarke M. A., Bremer R., et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program // *JAMA Intern Med*. 2019; 179 (7): 881-888. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0306>.
 33. Gustinucci D., Giorgi Rossi P., et al. Use of Cytology, E6/E7 mRNA, and p16INK4a-Ki-67 to Define the Management of Human Papillomavirus (HPV)-Positive Women in Cervical Cancer Screening // *Am J Clin Pathol*. 2016; 145 (1): 35-45. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqv019>.
 34. Benevolo M., Allia E., Gustinucci D., et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women // *Cancer Cytopathol*. 2017; 125 (3): 212-220. <https://doi.org/10.1002/cncy.21800>.
 35. Peeters E., Wentzensen N., Bergeron C., et al. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology // *Cancer Cytopathol*. 2019; 127 (3): 169-180. <https://doi.org/10.1002/cncy.22103>.
 36. Clarke M. A., Cheung L. C., Castle P. E., et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women // *JAMA Oncol*. 2019; 5 (2): 181-186. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270>.

Сведения об авторе:

Клинышкова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; klin_tatyana@mail.ru

Information about the author:

Tatyana V. Klinyshkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 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; klin_tatyana@mail.ru

Поступила/Received 01.09.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022

Особенности локализации, частоты встречаемости и сочетанности эндометриоидных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе

Ф. Т. Алиева¹, ORCID: 0000-0003-1789-9182, fereh.aliyeva.95@mail.ru

Д. В. Брюнин², ORCID: 0000-0002-5969-4217, mic_amu@mail.ru

¹ 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

² Клиника акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева; 119435, Россия, Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1

Резюме. Эндометриоз является хроническим, дисгормональным, иммунозависимым заболеванием с характерным разрастанием ткани, схожей по морфологическому строению с эндометрием и располагающейся за пределами слизистой оболочки эндометрия. Исследование предпринималось с целью изучения особенностей локализаций и сочетанности эндометриоидных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе. Обследованы 48 больных с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, средний возраст – $34,96 \pm 1,1$ года (от 19 до 50 лет). Менархе отмечалось в $13,8 \pm 1,9$ года, продолжительность менструального цикла – $28,75 \pm 0,53$ (23–45) дня, длительность менструации составила $5,65 \pm 0,17$ (3–10) дня. Начало половой жизни у больных отмечалось с $18,98 \pm 0,39$ (15–30) года. Длительность наружного генитального эндометриоза у больных с его рецидивирующими формами составила $10,0 \pm 1,41$ (9–11) года. Частота рецидива в среднем колебалась в пределах $2,02 \pm 0,44$ (1–4) года. Ремиссия в среднем длилась $6,1 \pm 0,84$ (1–15) года. Всем больным были проведены клинические, функциональные, эндоскопические, иммунологические и морфологические исследования. Установлено, что рецидивирующий наружный генитальный эндометриоз в 35,7% случаев проявляется наличием эндометриоидных кист яичников, в 24,6% – эндометриоидных инфильтратов крестцово-маточных связок, в 10,3% – эндометриозом тазовой брюшины, в 7,1% – эндометриозом крестцово-маточных связок, в 6,3% – наличием ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата, в 5,6% – эндометриозом яичников, в 4,8% – эндометриозом пузырно-маточной складки брюшины. Изучение сочетанности и распространенности эндометриоидных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе позволило установить наличие II стадии распространения эндометриоидного процесса по классификации А. И. Ищенко (1993). При этом у 27,1% больных отмечалось сочетание эндометриоидной кисты яичника и эндометриоидных инфильтратов крестцово-маточных связок, у 14,8% – с эндометриозом крестцово-маточных связок, у 8,3% – с эндометриозом крестцово-маточных связок и эндометриозом другого яичника.

Ключевые слова: эндометриоз, рецидивирующий наружный генитальный эндометриоз, эндометриоидная киста яичника, эндометриоидный инфильтрат, эндометриоз тазовой брюшины.

Для цитирования: Алиева Ф. Т., Брюнин Д. В. Особенности локализации, частоты встречаемости и сочетанности эндометриоидных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 32–35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.005

Features of localization, frequency of occurrence and combination of endometrioid lesions in recurrent external genital endometriosis

Farakh T. Aliyeva¹, ORCID: 0000-0003-1789-9182, fereh.aliyeva.95@mail.ru

Dmitry V. Bryunin², ORCID: 0000-0002-5969-4217, mic_amu@mail.ru

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Clinic of Obstetrics and Gynecology named after V. F. Snegirev; 2/1 Elansky str., Moscow, 119435, Russia

Abstract. Endometriosis is a chronic, dyshormonal, immune-dependent disease with a characteristic proliferation of tissue similar in morphological structure to the endometrium and located outside the endometrial mucosa. The goal of investigation was to study the peculiarities of localizations and combinations of endometrioid lesions in recurrent external genital endometriosis. 48 patients with recurrent external genital endometriosis were examined. The average age of the examined was 34.96 ± 1.1 years and ranged from 19 to 50 years. The

study of the menstrual function made it confirmed that menarche was observed from 13.8 ± 1.9 years, the duration of the menstrual cycle was within 28.75 ± 0.53 (23-45) days, the duration of menstruation was 5.65 ± 0.17 (3-10) days. The onset of sexual activity in patients was noted from 18.98 ± 0.39 (15-30) years. The duration of endometriosis in patients with recurrent forms of external genital endometriosis was 10.0 ± 1.41 (9-11) years. The recurrence rate averaged 2.02 ± 0.44 (1-4) years. The duration of remission was 6.1 ± 0.84 (1-15) years on average. All patients underwent clinical, functional, endoscopic, immunological and morphological methods of examination. It was found out that recurrent external genital endometriosis in 35.7% of cases is manifested by the relapse of endometrioid ovarian cysts, in 24.6% by the presence of endometrioid infiltrates of the sacro-uterine ligaments, in 10.3% of cases by endometriosis of the pelvic peritoneum, in 7.1% of cases by endometriosis of sacro-uterine ligaments, in 6.3% of the presence of retrocervical endometrioid infiltrate, in 5.6% by ovarian endometriosis, in 4.8% of cases by endometriosis of the vesicouterine fold of the peritoneum. The study of the combination and dissemination of endometrioid lesions in recurrent external genital endometriosis demonstrated the presence of stage II of the pathological process according to the classification by A.I. Ishchenko (1993). At the same time, 27.1% of patients had a combination of endometrioid ovarian cyst and endometrioid infiltrates of the sacro-uterine ligaments, 14.8% endometriosis of the sacro-uterine ligaments, 8.3% of patients had endometriosis of the sacro-uterine ligaments and election of the unilateral ovary.

Keywords: endometriosis, recurrent external genital endometriosis, endometrioid ovarian cyst, endometrioid infiltrate of the sacro-uterine ligaments, endometrioid infiltrate, endometriosis of the pelvic peritoneum.

For citation: Aliyeva F. T., Bryunin D. V. Features of localization, frequency of occurrence and combination of endometrioid lesions in recurrent external genital endometriosis // Lechaschi Vrach. 2022; 5 (25): 32-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.005

В современных условиях отмечается тенденция к увеличению частоты эндометриоза. Установлено, что эндометриоз диагностируется у 10-15% женщин репродуктивного возраста и существенно влияет на качество их жизни [1-5]. По данным научных исследований, у 45-82% пациенток с хронической тазовой болью и у 2,1-78% — с бесплодием диагностируется эндометриоз [6-9].

Эндометриоз является хроническим дисгормональным иммунозависимым заболеванием с характерным разрастанием ткани, схожей по морфологическому строению с эндометрием и располагающейся за пределами его слизистой оболочки. Эндометриоз имеет склонность к рецидиву. Частота рецидивов наружного генитального эндометриоза (НГЭ) колеблется от 6% до 67% [10].

Наиболее часто рецидивирующий НГЭ отмечается после гистерэктомии. Установлено, что вероятность возникновения новых очагов эндометриоза через 1-2 года после оперативного вмешательства составляет 15-21%, через 5 лет — 36-47%, через 7 и более лет — 50-55% [1, 11-13].

По данным различных авторов диагностика рецидивирующего НГЭ трудна и возможна после проведения лапароскопического исследования. Наличие боли в области малого таза и диспареунии после проведения гистерэктомии является общей клинической симптоматикой, наблюдающейся при рецидивирующем НГЭ. В то же время с относительно меньшей частотой отмечаются ректальные кровотечения и боли при дефекации, что характерно для глубокого инфильтративного эндометриоза [14, 15]. Следует отметить, что, несмотря на многочисленные исследования НГЭ, данные об особенностях локализации и сочетанности поражений при рецидивах являются недостаточными и противоречивыми.

Исходя из актуальности настоящей проблемы, определена цель данного исследования: изучение особенностей локализаций и сочетанности эндометриoidных поражений при рецидивирующем НГЭ.

Клинический материал и методы исследования

Обследованы 48 больных с рецидивирующим НГЭ. Средний возраст обследуемых составил $34,96 \pm 1,1$ года и колебался в пределах от 19 до 50 лет. Изучение особенностей менструальной функции позволило установить, что менархе происходило в $13,8 \pm 1,9$ года, продолжительность менструального цикла была в пределах $28,75 \pm 0,53$ (23-45) дня, длительность составила

$5,65 \pm 0,17$ (3-10) дня. Начало половой жизни у больных отмечалось с $18,98 \pm 0,39$ (15-30) года. Общее число беременностей у обследованных больных составило $3,66 \pm 0,15$ (1-3). При этом количество родов — $1,32 \pm 0,1$ (1-2), аборт — $1,14 \pm 0,14$ (1-2), самопроизвольных выкидышей — $1,2 \pm 0,2$ (1-2).

Длительность эндометриоза у больных с рецидивирующими формами НГЭ составила $10,0 \pm 1,41$ (9-11) года. Частота рецидива в среднем колебалась в пределах $2,02 \pm 0,44$ (1-4) года. Рецидив в среднем длился $6,1 \pm 0,84$ (1-15) года.

Всем больным проведены клинические, функциональные, эндоскопические, иммунологические и морфологические исследования, результаты которых подвергнуты статистической обработке с применением стандартных компьютерных

Таблица 1
Особенности локализации эндометриoidных очагов и частота их встречаемости при рецидивирующем НГЭ [таблица составлена авторами] / Features of localization of endometrioid lesions and the frequency of their occurrence in recurrent external genital endometriosis [table compiled by the authors]

Локализации эндометриoidных поражений	Абс.	%
Эндометриoidная киста яичников:	45	35,7
• односторонняя:	34	27
а) правая	22	
б) левая	12	
• двусторонние кисты	11	8,7
Эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок	31	24,6
Ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат	8	6,3
Эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины	6	4,8
Эндометриoidный инфильтрат широкой маточной связки	2	1,6
Эндометриоз тазовой брюшины	13	10,3
Эндометриоз крестцово-маточных связок	9	7,1
Эндометриоз яичников	7	5,6
Эндометриоз маточных труб	3	2,4
Эндометриоз пузырно-маточной складки брюшины	2	1,6

Примечание. За 100% принято общее количество эндометриoidных поражений.

Таблица 2

Сочетанность и степень распространения эндометриoidных поражений органов репродуктивной системы при рецидивирующем НГЭ [таблица составлена авторами] / Combination and spread of endometrioid lesions of the reproductive system in recurrent external genital endometriosis [table compiled by the authors]

Сочетанность эндометриoidных поражений	Абс.	%
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок	13	27,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриоз крестцово-маточных связок	7	14,6
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок + эндометриоз другого яичника	4	8,3
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок + эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины + эндометриоз тазовой брюшины	3	6,3
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины	2	4,2
Эндометриoidная киста яичника + ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат	2	4,2
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок + эндометриоз тазовой брюшины	2	4,2
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок + эндометриоз тазовой брюшины + эндометриоз другого яичника	2	4,2
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат широкой маточной связки	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриоз тазовой брюшины	1	2,1
Эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточной связки + эндометриоз тазовой брюшины	1	2,1
Эндометриoidный инфильтрат широкой маточной связки + эндометриоз тазовой брюшины	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриоз крестцово-маточных связок + эндометриоз другого яичника	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат + эндометриоз пузырно-маточной складки брюшины	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины + эндометриоз крестцово-маточных связок	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок + ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат	1	2,1
Эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок + эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины + ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриоз маточных труб + эндометриоз тазовой брюшины	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины + ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат + эндометриоз тазовой брюшины	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточной связки + эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины + эндометриоз маточной трубы + эндометриоз тазовой брюшины	1	2,1
Эндометриoidная киста яичника + эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок + эндометриоз пузырно-маточной складки брюшины	1	2,1

Примечание. За 100% принято общее количество больных (n = 48).

программ Statgraph, предназначенных для параметрических и непараметрических методов расчета средних значений.

Результаты исследования и их обсуждение

У 48 больных с рецидивирующим НГЭ на основании клинических, функциональных, эндоскопических и морфологических методов обследования была определена локализация эндометриоза и частота его встречаемости (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наиболее часто рецидивирующий НГЭ проявляется наличием эндометриoidных кист яичников (35,7%), эндометриoidных инфильтратов крестцово-маточных связок (24,6%), эндометриоза тазовой брюшины (10,3%), ретроцервикального эндометриoidного инфильтрата (6,3%), эндометриоза крестцово-маточных связок (7,1%), эндометриоза яичников (5,6%) и эндометриoidного инфильтрата пузырно-маточной складки брюшины (4,8%). В единичных случаях отмечается наличие эндометриoidного инфильтрата широкой маточной связки (1,6%), эндометриоза маточных труб (2,4%) и эндометриоза пузырно-маточной складки брюшины (1,6%).

При проведении данного исследования у всех больных с рецидивирующим НГЭ была выявлена сочетанность эндометриoidных поражений органов репродуктивной системы (табл. 2).

Как видно из табл. 2, исследование сочетанности и распространенности эндометриoidных поражений при рецидивирующем НГЭ позволило установить, что у 27,1% (у 13) больных наличие эндометриoidной кисты яичника сочеталось с эндометриoidными инфильтратами крестцово-маточных связок. У 14,6% (у 7) эндометриoidная киста яичника сочеталась с эндометриозом крестцово-маточных связок, у 8,3% (у 4) — с эндометриoidным инфильтратом крестцово-маточной связки и эндометриозом другого яичника, у 6,3% (у 3) — с эндометриoidным инфильтратом крестцово-маточных связок, эндометриoidным инфильтратом пузырно-маточной складки брюшины и эндометриозом тазовой брюшины. В единичных случаях отмечалась совокупность поражений эндометриoidными очагами органов репродуктивной системы. Следует отметить, что у обследуемых больных не определялось поражение соседних органов, что отражало

II стадию распространения эндометриозного процесса по классификации А. И. Ищенко [16].

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что рецидивирующий НГЭ в 35,7% случаев проявляется наличием жением эндометриозных кист яичников, в 24,6% — эндометриозными инфильтратами крестцово-маточных связок, в 10,3% — эндометриозом тазовой брюшины, в 7,1% — эндометриозом крестцово-маточных связок, в 6,3% — наличием ретроцервикального эндометриозного инфильтрата, в 5,6% — эндометриозом яичников, в 4,8% — эндометриозом пузырно-маточной складки брюшины.

Изучение сочетанности и степени распространения эндометриозных поражений при рецидивирующем НГЭ позволило установить наличие II стадии распространения эндометриозного процесса по классификации А. И. Ищенко [16]. При этом у 27,1% больных отмечалось сочетание эндометриозной кисты яичника и эндометриозных инфильтратов крестцово-маточных связок, у 14,8% — с эндометриозом крестцово-маточных связок, у 8,3% — с эндометриозом крестцово-маточных связок и эндометриозом другого яичника. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Солопова А. Г., Ачкасова Е. Е., Москвичева В. С., Григорьевская Е. Наружный генитальный эндометриоз: вопросы лечения и реабилитации // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021; 1 (15): 70-79.
[Solopova A. G., Achkasova E. E., Moskvicheva V. S., Grigorievskaya E. External genital endometriosis: issues of treatment and rehabilitation // Obstetrics, Gynecology and Reproduction, 2021; 1 (15): 70-79.]
2. Фролова И. Л., Цахилова С. Г., Смирнова Л. Е., Насрединова В. В. Современные аспекты эндометриоза // Проблемы репродукции. 2019; 5 (25): 30-35.
[Frolova I. L., Tsaikhilova S. G., Smirnova L. E., Nasredinova V. V. Modern aspects of endometriosis // Problems of reproduction. 2019; 5 (25): 30-35.]
3. Marinho M. C. P., Magalhaes T. F., Fernandes L. F. C. Quality of life in women with endometriosis: an integrative review // J. Womens Health. 2018; 3 (27): 399-408.
4. Parasar P., Ozcan P., Kathryn L. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management // Curr Obstet Gynecol Rep. 2017; 6 (1): 34-41. DOI: 10.1007/s13669-017-0187-1.
5. Shah D. K., Correia K. F., Vitonis A. F., Missmer S. A. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort // Hum Reprod. 2013; 28 (7): 1783-1792. [PubMed: 23674552].
6. Ефименко Т. О. Структура, характер и интенсивность болевого синдрома при различных формах наружного генитального эндометриоза // Ж. Акушерства и женских болезней. 2016; 2 (65): 24-30.
[Efimenko T. O. The structure, nature and intensity of pain in various forms of external genital endometriosis // J. Obstetrics and female diseases. 2016; 2 (65): 24-30.]
7. Закирова Я. Р., Бабаева Э. И., Оразов М. Р., Арыutin Д. Г. Комплексная оценка репродуктивного здоровья пациенток с наружным генитальным эндометриозом после хирургического лечения // Человек. Спорт. Медицина. 2016; 4 (16): 32-42.
[Zakirova Ya. R., Babaeva E. I., Orazov M. R., Aryutin D. G. Comprehensive assessment of the reproductive health of patients with external genital

- endometriosis after surgical treatment // Chelovek. Sport. Medicine. 2016; 4 (16): 32-42.]
8. Солопова А. Г., Макацария А. Д., Чуканова Е. М. Эндометриоз: новый подход к патогенезу // Эндометриоз: новый подход к патогенезу // Georgian Med. News. 2017; 12: 7-11.
[Solopova A. G., Makatsaria A. D., Chukanova E. M. Endometriosis: a new approach to pathogenesis // Endometriosis: a new approach to pathogenesis // Georgian Med. News. 2017; 12: 7-11.]
 9. Mishra V. V., Bandwal P., Agarwal R., Aggarwal R. Prevalence, clinical and laparoscopic features of endometriosis among infertile women // J. Obstet. Gynecol India. 2017; 3 (67): 208-213.
 10. Борисова А. В., Козаченко А. В. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза // Медицинский совет. 2018; 7: 32-38.
[Borisova A. V., Kozachenko A. V. Risk factors for the development of recurrence of external genital endometriosis // Medical Council. 2018; 7: 32-38.]
 11. Marki G., Bokor A., Rigo J., Rigo A. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis // Hum.Reprod. 2017; 7 (32): 1432-1438.
 12. Melki E. Endometriosis treatment with shock waves: A novel approach // Med. Hypotheses. 2019; 124: 114-117. doi.org/10.1016/j.mehy.2019.02.022.
 13. Schwartz A. S., Gross E., Geraedts K. The use of home remedies and complementary health approaches in endometriosis // Reprod.Biomed.Online. 2019; 2 (38): 260-272. doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.009.
 14. Chalermgockchareonkit A., Tekasakul P., Chaisilwattana P. Laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy for severe pelvic endometriosis // Int J. Gynecol. Obstet. 2012; 116: 109-111.
 15. Rizk B., Fischer A. S., Lotfy H. A., Turki R. Recurrence of endometriosis after hysterectomy // Facts Views Vis Obgyn. 2014; 6 (4): 219-227.
 16. Ищенко А. И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза: автореф. дис. ... д. м. н. М., 1993.
[Ishchenko A. I. Pathogenesis, clinical picture, diagnosis and surgical treatment of common forms of genital endometriosis: author. dis. ... Doctor of Medical Sciences. M., 1993.]

Сведения об авторах:

Алиева Фарах Тарлан кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии 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; fereh.aliyeva.95@mail.ru

Брюнин Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гинекологическим отделением Клиники акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева; 119435, Россия, Москва, ул. Еланского, 2 стр. 1; mic_atu@mail.ru

Information about the authors:

Farakh T. Aliyeva, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; fereh.aliyeva.95@mail.ru

Dmitry V. Bryunin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Gynecological Department of the Clinic of Obstetrics and Gynecology named after V. F. Snegirev; 2/1 Elansky str., Moscow, 119435, Russia; mic_atu@mail.ru

Поступила/Received 21.02.2022

Принята в печать/Accepted 25.03.2022

Опыт применения органосохраняющих технологий в лечении пациенток с шеечной беременностью

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

М. А. Яхонтова², ORCID: 0000-0002-9422-0623, myahont@mail.ru

А. А. Смольянинов¹, ORCID: 0000-0002-4113-0771, alex0451190294@yandex.ru

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

² Государственное учреждение здравоохранения Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7; 400002, Россия, Волгоград, ул. Казахская, 1

Резюме. В настоящее время одной из актуальных тем в акушерстве и гинекологии является проблема внематочной беременности, что напрямую коррелирует с увеличением частоты воспалительных заболеваний органов малого таза. Эктопическая беременность имеет как наиболее часто встречающиеся формы (расположение плодного яйца в различных отделах маточной трубы), так и редкие варианты (яичниковая, брюшная и шеечная). До 2017 г. диагноз прогрессирующей шеечной беременности был прямым показанием к объемной органосохраняющей операции — экстирпации матки. В настоящее время, ввиду наличия современных протоколов лечения («Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», № 1130н, 2020 г. и клинические рекомендации «Внематочная беременность», 2017 г.), акушеры-гинекологи получили возможность консервативного лечения данной патологии и сохранения репродуктивного здоровья пациенток. В данной статье представлены три клинических случая применения органосохраняющих методик в лечении прогрессирующей шеечной беременности, произошедших в гинекологическом отделении ГУЗ КБ СМП № 7 Волгограда. Для лечения пациенток были использованы современные медикаментозные и оперативные методики: применение цитостатических препаратов, перевязка маточных артерий с последующей вакуум-аспирацией плодного яйца и контрольной гистероскопией. Эффективность проводимого лечения оценивалась при помощи ультразвуковых методов визуализации и лабораторных методов исследования (анализ крови на хорионический гонадотропин человека). Таким образом, клиническая практика подтверждает целесообразность и эффективность выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, а также применение медикаментозной (цитостатической) терапии у пациенток с диагнозом внематочной (в том числе шеечной) беременности. Такой современный подход позволит сохранить репродуктивный потенциал молодых женщин, а также снизить риски возможных осложнений в будущем. **Ключевые слова:** шеечная беременность, репродуктивное здоровье, клинический случай, метотрексат, перевязка магистральных сосудов, гистероскопия, органосохраняющие технологии.

Для цитирования: Селихова М. С., Яхонтова М. А., Смольянинов А. А. Опыт применения органосохраняющих технологий в лечении пациенток с шеечной беременностью // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 36-40. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.006

Experience in the application of organ-preserving technologies in the treatment of patients with cervical pregnancy

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

Mariya A. Yakhontova², ORCID: 0000-0002-9422-0623, myahont@mail.ru

Aleksandr A. Smolyaninov¹, ORCID: 0000-0002-4113-0771, alex0451190294@yandex.ru

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

² State healthcare institution Volgograd Clinical hospital of emergency medical care No. 7; 1 Kazakhskaya str., Volgograd, 400002, Russia

Abstract. Currently, one of the topical topics in obstetrics and gynecology is the problem of ectopic pregnancy, which directly correlates with an increase in the incidence of inflammatory diseases of the pelvic organs. Ectopic pregnancy has both the most common forms (the location of the ovum in various parts of the fallopian tube) and rare variants (ovarian, abdominal and cervical). Until 2017, the diagnosis of progressive cervical pregnancy was a direct indication for volumetric organ-carrying surgery — extirpation of the uterus. Currently, in view of the availability of modern treatment protocols ("Procedure for the provision of medical care in the profile of obstetrics and gynecology", No. 1130n, 2020 and clinical guidelines "Ectopic pregnancy", 2017), obstetricians-gynecologists have the opportunity of conservative treatment this pathology and the preservation of the

reproductive health of patients. This article presents three clinical cases of the use of organ-preserving techniques in the treatment of progressive cervical pregnancy, which occurred in the gynecological department of the Volgograd Clinical hospital of emergency medical care No. 7. For the treatment of patients, modern medical and surgical techniques were used: the use of cytostatic drugs, ligation of the uterine arteries, followed by vacuum aspiration of the ovum and control hysteroscopy. The effectiveness of the treatment was assessed using ultrasound imaging methods and laboratory research methods (blood test for hCG). Thus, clinical practice confirms the feasibility and effectiveness of organ-preserving surgical interventions, as well as the use of drug (cytostatic) therapy in patients with a diagnosis of ectopic (including cervical) pregnancy. This modern approach will preserve the reproductive potential of young women, as well as reduce the risks of possible complications in the future.

Keywords: cervical pregnancy, reproductive health, clinical case, methotrexate, ligation of great vessels, hysteroscopy, organ-preserving technologies.

For citation: Selikhova M. S., Yakhontova M. A., Smolyaninov A. A. Experience in the application of organ-preserving technologies in the treatment of patients with cervical pregnancy // *Lechaschy Vrach*. 2022; 12 (25): 36-40. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.006

В последние годы проблема внематочной беременности не только не имеет тенденции к снижению, но и приобретает чрезвычайную актуальность. В России, как и во всем мире, увеличивается частота случаев эктопической беременности [1, 2]. Это напрямую связано с ростом частоты воспалительных процессов женских половых органов, лидирующих в структуре гинекологической патологии. Особую тревогу вызывает тот факт, что пик заболеваемости воспалительными заболеваниями органов малого таза приходится на 17-28 лет, в то время как средний возраст первых родов в России приближается к 30 годам [3].

Наиболее часто (98-99%) диагностируется трубная беременность, которая в зависимости от локализации плодного яйца разделяется на интерстициальную, истмическую, ампулярную и фимбриальную. К редким формам эктопической беременности относятся яичниковая (0,1-0,7%), брюшная (0,3-0,4%) и шеечная (0,1-0,4%). Частота встречаемости шеечной беременности составляет 1 на 9000-12 000 беременностей, причем за последние годы отмечен значительный рост данной локализации эктопической беременности [4].

К факторам, предрасполагающим к развитию шеечной беременности, относят врожденные аномалии развития тела и шейки матки, наличие рубца на ней и синехий в ее полости, эндометриоз, субмукозную миому, изменение способности плодного яйца к имплантации, использование вспомогательных репродуктивных технологий [5]. При шеечной локализации плодное яйцо имплантируется в цилиндрическом эпителии цервикального канала. Ворсины трофобласта глубоко проникают в мышечную оболочку шейки, что приводит к разрушению ее тканей и сосудов и массивному кровотечению [6].

До недавнего времени единственным методом оперативного лечения шеечной беременности считалась экстирпация матки. Однако сегодня ранняя диагностика и современные органосберегающие технологии позволяют сохранить матку и, как следствие, репродуктивную функцию пациенток при данной патологии [7]. Однако в большинстве гинекологических стационаров применение эмболизации маточных артерий в повседневной практике не представляется возможным по техническим причинам.

Документами, регламентирующими и определяющими тактику гинеколога при лечении пациентки с эктопической беременностью, являются:

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», № 1130h, 2020 г.;
 - клинические рекомендации (протокол лечения) «Внематочная (эктопическая) беременность», 2017 г. [8, 9].
- Согласно данному протоколу впервые рекомендуется использование цитостатиков и органосохраняющих оперативных вмешательств при лечении шеечной беременности.

За последние 4 года в гинекологическом отделении ГУЗ КБ СМП № 7 Волгограда диагностированы 3 клинических случая шеечной беременности у пациенток активного репродуктивного возраста, при этом 2 из них — с невыполненной детородной функцией. Применение современных органосохраняющих технологий позволило успешно завершить эти клинические ситуации, сохранив репродуктивную функцию молодым женщинам.

Клинический случай № 1

В 2018 г. в гинекологическое отделение ГУЗ КБ СМП № 7 Волгограда поступила пациентка Б., 21 год, с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, появившиеся накануне госпитализации, задержку менструации на 8 дней. После проведенного обследования выставлен диагноз: «Беременность 4-5 недель. Начавшийся самопроизвольный выкидыш». Обращали на себя внимание данные по гинекологической патологии: хронический эндометрит, двусторонний сальпингоофорит. Несмотря на молодой возраст пациентки, беременность была третьей, первые две закончились самопроизвольными выкидышами на ранних сроках (5-6 недель). На этапе прегравидарной подготовки пациентка была обследована на инфекции, передающиеся половым путем, — здорова. Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ) амбулаторно не выполнялось. Пациентка госпитализирована в стационар, начата гемостатическая терапия (транексамовая кислота), продолжена гормональная поддержка.

Результаты лабораторного обследования — в пределах физиологической нормы. Уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови — 647 мМЕ/мл, что соответствует 3-4 неделям гестации. Выполнено УЗИ ОМТ — плодного яйца в полости матки не обнаружено, М-Эхо — 9 мм, свободной жидкости нет. Заключение: «Беременность малого срока неизвестной локализации». Принимая во внимание малый срок гестации, при котором возможно отсутствие достоверной ультразвуковой визуализации плодного яйца, а также крайнюю заинтересованность пациентки в сохранении беременности, было коллегиально решено продолжить динамическое наблюдение с контролем уровня ХГЧ и УЗИ.

На 11-е сутки после госпитализации выполнено трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ): плодное яйцо визуализируется четко в проекции шейки матки, ниже уровня внутреннего зева, средний внутренний диаметр (СВД) — 7 мм. Визуализируется 1 эмбрион, копчик-теменной размер — 2 мм, сердцебиение не визуализируется. В связи со сложившейся клинической ситуацией консилиумом принято решение применить консервативную тактику ведения — медикаментозная терапия цитостатическим препаратом метотрексат внутримышечно (в/м) из расчета 50 мг на 1 м² площади тела. Расчетная индивидуальная доза препарата — 86 мг. Получено письменное информиро-

ванное добровольное согласие пациентки. При уровне ХГЧ крови 6295 мМЕ/мл в/м был введен метотрексат в дозе 86 мг. Проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациентки. Осложнений и ухудшения общего состояния отмечено не было. Однако ожидаемого снижения уровня β -ХГЧ в сыворотке крови не произошло, имело место нарастание показателя с 9428 мМЕ/мл (на 2-е сутки после введения метотрексата) до 11 300 мМЕ/мл (на 4-е сутки). ТВУЗИ также подтвердило дальнейшее прогрессирование шейечной беременности.

Принимая во внимание неэффективность цитостатической терапии, консилиум принял решение о необходимости оперативного лечения в объеме лапаротомии с ревизией органов малого таза. Перевязка маточных артерий с целью профилактики массивной кровопотери. Попытка вакуум-аспирации плодного яйца из цервикального канала, гистерорезектоскопия, коагуляция эндоцервикса в области ложа плодного яйца. При возникновении кровотечения по жизненным показаниям — экстирпация матки.

Влагалищным доступом выполнена вакуум-аспирация содержимого полости матки и цервикального канала. В аспирате хориальная ткань, децидуальная ткань, некротические массы. Кровотечения нет. Общая кровопотеря составила 10 мл. Выполнена гистерорезектоскопия. Полость матки и цервикального канала осмотрена с помощью резектоскопа. Обнаружена ниша в средней трети эндоцервикса по правой боковой стенке глубиной 2-3 мм и диаметром до 10 мм (ложе плодного яйца). Края и дно ниши розовые, признаков инвазии трофобласта нет. Выполнена коагуляция обнаруженной ниши, без осложнений. Интраоперационно произведено УЗИ тела и шейки матки. Структурных изменений нет, УЗ-данных за шейечную беременность нет. Общая кровопотеря — 150 мл. Течение послеоперационного периода гладкое. Швы сняты на 5-е сутки, заживление первичным натяжением. УЗИ ОМТ (5-е сутки послеоперационного периода) — данных за беременность нет, структурных изменений нет (рис. 1). Уровень ХГЧ в сыворотке крови на 5-е сутки послеоперационного периода снизился до 318 мМЕ/мл. На 7-е сутки послеоперационного периода пациентка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии. Примененная в данном клиническом случае комбинированная тактика лечения позволила избежать кровотечения при аспирации плодного яйца из цервикального канала и обеспечила возможность сохранения матки и репродуктивной функции.



Рис. 1. Ультразвуковая картина пациентки Б. на 5-е сутки послеоперационного периода [данные получены авторами] / Ultrasound picture of patient B. on the 5th day of the postoperative period [data obtained by the authors]

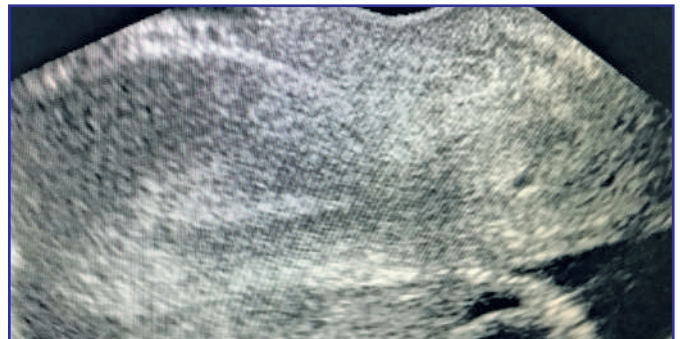


Рис. 2. Ультразвуковая картина прогрессирующей шейечной беременности малого срока у пациентки Г. [данные получены авторами] / Ultrasound picture of a progressive cervical pregnancy of a short term in patient G. [data obtained by the authors]

Клинический случай № 2

Пациентка Г., 26 лет, госпитализирована в гинекологическое отделение ГУЗ КБ СМП № 7 Волгограда в октябре 2019 г. с диагнозом: «Беременность малого срока. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие первичное, смешанного генеза). Угрожающий самопроизвольный выкидыш». При поступлении предъявляла жалобы на мажущие кровянистые выделения из половых путей. Экстрагенитальной патологии не выявлено, результаты лабораторных методов исследования в пределах нормы. Уровень ХГЧ в сыворотке крови — 432 мМЕ/мл.

Выполнено ТВУЗИ ОМТ: в полости матки плодное яйцо не визуализируется, М-Эхо — 4 мм, цервикальный канал расширен до 10 мм, в толще эндоцервикса в верхней трети цервикального канала — округлое анэхогенное включение диаметром 4 мм (рис. 2). Учитывая настойчивое желание женщины сохранить беременность, на третий день после госпитализации проведено повторное ТВУЗИ: в полости матки плодное яйцо не визуализируется, М-Эхо — 10 мм, цервикальный канал расширен до 10 мм, в толще эндоцервикса в верхней трети цервикального канала — округлое анэхогенное включение диаметром 4,1 мм, без эхоструктур эмбриона. Повторный анализ крови на ХГЧ показал прирост значения данного показателя — 641 мМЕ/мл.

Принимая во внимание нарастающий уровень ХГЧ и данные двух ТВУЗИ, выставлен диагноз: «Прогрессирующая шейечная беременность малого срока. ЭКО. Отягощенный гинекологический анамнез (первичное бесплодие смешанного генеза)». Учитывая молодой возраст женщины и невыполненную репродуктивную функцию, пациентке предложена органосохраняющая консервативная тактика дальнейшего лечения — применение метотрексата согласно протоколу «Внематочная (эктопическая) беременность», 2017 г. [8]. Оформлено письменное информированное согласие на применение метотрексата.

На 4-е сутки от момента госпитализации пациентке введено 75 мг (после расчета индивидуальной дозировки) препарата метотрексат (Методжект). Побочных эффектов и осложнений после введения препарата не наблюдалось. Динамика уровня ХГЧ: на 3-и сутки после инъекции ХГЧ — 3052 мМЕ/мл; на 5-е сутки — 2470 мМЕ/л. Степень снижения показателя составила 19,9%, что является достаточным (согласно клиническим рекомендациям) и свидетельствует о достигнутом эффекте цитостатической терапии. Анализ крови на ХГЧ на 8-е сутки цитостатической терапии также свидетельствовал

о достоверном снижении данного показателя — 1311 мМЕ/мл. Выполненное на 11-е сутки лечения ТВУЗИ подтвердило эффективность медикаментозной цитостатической терапии: полость матки линейная, сомкнута, М-Эхо — 9 мм. Цервикальный канал расширен на всем протяжении до 10 мм, в верхней трети эндоцервикса — плодное яйцо без эхо-структур эмбриона, диаметр — 3,4 мм — регресс; цветное доплеровское картирование — «—».

Согласно протоколу, учитывая отсутствие жалоб, снижение уровня ХГЧ более чем на 15%, удовлетворительное состояние пациентки, на данном этапе было решено продолжить выжидательную тактику и динамическое наблюдение. На 14-е сутки от момента инъекции цитостатического препарата произошло самостоятельное отторжение и выделение плодного яйца из цервикального канала. Выполненное после самопроизвольного выкидыша УЗИ показало: матка размерами 55 × 34 × 49 мм, М-Эхо — 4 мм, полость матки линейная, сомкнута. Шейка матки — 40 × 33 мм, цервикальный канал сомкнут на всем протяжении, эндоцервикс — 2 мм. Полученные данные свидетельствуют о полном самопроизвольном выкидыше при прогрессирующей шеечной беременности малого срока после успешно проведенной медикаментозной цитостатической терапии. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана с рекомендациями дальнейшего наблюдения у репродуктолога.

Клинический пример № 3

Пациентка Х., 23 года, поступила в гинекологическое отделение ГУЗ КБ СМП № 7 Волгограда в январе 2021 г. с жалоба-

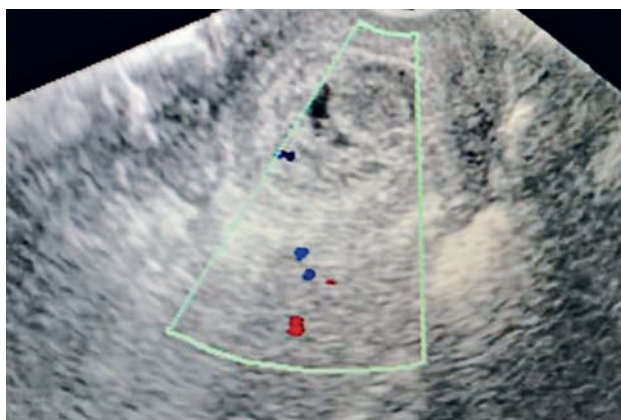
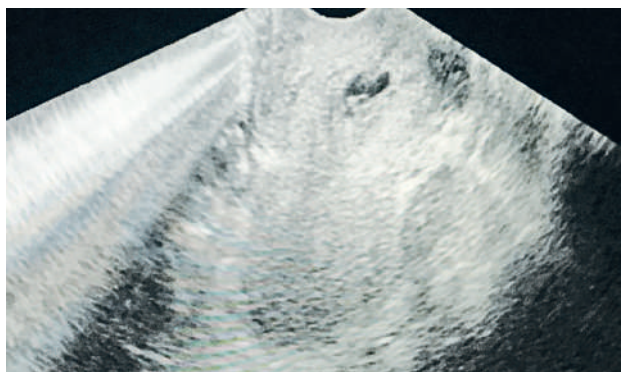


Рис. 3. Ультразвуковая картина ОМТ у пациентки Х. перед оперативным лечением [данные получены авторами]/ Ultrasound picture of OMT in patient X. before surgical treatment [data obtained by the authors]

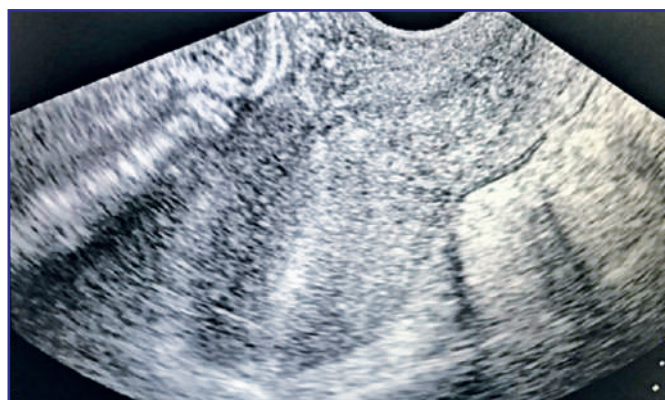


Рис. 4. Ультразвуковая картина у пациентки Х. перед выпиской из стационара [данные получены авторами]/ Ultrasound picture in patient X. before discharge from the hospital [data obtained by the authors]

ми на умеренные кровянистые выделения из половых путей на фоне беременности 5-6 недель.

Из анамнеза: данная беременность вторая, первая закончилась своевременными оперативными родами в 2017 г. Наличие гинекологических заболеваний в анамнезе отрицает.

Проведено влагалищное исследование: шейка матки цианотичная, бочкообразно утолщена, наружный зев закрыт. Матка определяется нормальных размеров, плотная, ограничено подвижная, безболезненная. Выделения сукровичные, умеренные. С целью уточнения диагноза выполнено УЗИ ОМТ на аппарате экспертного класса: матка размерами 44 × 35 × 39 мм; М-Эхо — 10 мм. Шейка матки размерами 40 × 33 × 41 мм, в цервикальном канале определяется плодное яйцо, СВД — 14 мм, с одним живым эмбрионом, сердцебиение «+», КТР = 4,4 мм, хорион кольцевидный. Цервикальный канал на протяжении 10,5 мм сомкнут (от нижнего полюса плодного яйца до наружного зева). Заключение: прогрессирующая шеечная беременность 7 недель (рис. 3). Результаты лабораторных исследований — в пределах референсных значений. Уровень ХГЧ крови составил 14 300 МЕ/л, что соответствует 7 неделям гестации.

Согласно протоколу МЗ РФ «Эктопическая беременность» (2017 г.) [8] условия для проведения медикаментозной терапии (метотрексат) в данной клинической ситуации отсутствовали, так как на УЗИ регистрировалась сердечная деятельность эмбриона и уровень ХГЧ значительно превышал допустимый для назначения метотрексата. В связи с данной клинической ситуацией, принимая во внимание молодой возраст пациентки, было принято решение о применении органосохраняющего оперативного лечения.

На вторые сутки после госпитализации выполнено оперативное вмешательство: лапаротомия по Пфannenштилю, перевязка маточных артерий на уровне внутреннего зева с захватом нисходящих ветвей с использованием рассасывающегося шовного материала, вакуум-аспирация содержимого цервикального канала. Удалена хориальная ткань, небольшое количество организованных сгустков крови. Выполнена гистерорезектоскопия: в средней трети цервикального канала кольцевидная ниша глубиной до 2-5 мм, выстланная розовой слизистой с единичными кровотокающими сосудами (коагулированы). Ворсины хориона не визуализируются. Общая кровопотеря составила 100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась симптоматическая терапия.

На первые сутки послеоперационного периода выполнено УЗИ: матка размерами 41 × 46 × 55 мм; М-Эхо = 4 мм; полость матки линейная, сомкнута. Шейка матки размерами 40 × 28 × 30 мм, цервикальный канал сомкнут на всем протяжении. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: состояние после вакуум-аспирации содержимого шейки матки (рис. 4). Уровень ХГЧ на вторые сутки послеоперационного периода составил 313,7 МЕ/л; на седьмые сутки – 32,3 МЕ/л. Пациентка выписана из отделения на 8-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии. Поздняя выписка обусловлена необходимостью контроля уровня ХГЧ. Данный клинический случай демонстрирует возможность и целесообразность использования хирургических органосохраняющих методик при прогрессирующей шеечной беременности в ситуации, когда срок гестации превышает допустимый для применения медикаментозной цитостатической терапии.

Заключение

Клиническая практика подтверждает данные о возрастающей частоте случаев шеечной беременности, что отражает ухудшающийся уровень репродуктивного здоровья и потенциала женщин активного детородного периода. Описанные клинические случаи доказывают не только возможность, но и эффективность медикаментозного (при помощи цитостатических препаратов) лечения шеечной беременности, а также применения органосохраняющих оперативных вмешательств. В настоящее время в арсенале врача есть информативные методы диагностики, позволяющие не только своевременно определить локализацию плодного яйца, но и уточнить срок беременности (ХГЧ).

В современных условиях при выборе метода терапии пациенток с шеечной беременностью необходимо руководствоваться современными клиническими рекомендациями и протоколами лечения, отдавать максимальное предпочтение органосохраняющим методикам. Это особенно важно с учетом того факта, что эктопическая беременность все чаще выявляется у молодых женщин с невыполненными репродуктивными планами. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Сарсенова А. С., Оспанова С. Т., Алдубашева Г. М. и др. Внематочная беременность. Проблемы и пути их решения // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2014; 4: 21-23.
[Sarsenova A. S., Ospanova S. T., Aldubasheva G. M. and others. Ectopic pregnancy. Problems and ways to solve them // Vestnik Kazahskogo nacionalnogo medicinskogo universiteta. 2014; 4: 21-23.]
2. Хузижанов Ф. В., Ганиева Г. Р. Современные аспекты распространенности внематочной беременности среди женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2019; 12 (180): 64-69.
[Khuzikhanov F. V., Ganieva G. R. Modern aspects of the prevalence of ectopic pregnancy among women of reproductive age (literature review) // Uralskij medicinskij zhurnal. 2019; 12 (180): 64-69.]
3. Гарифуллина Г. И., Галиева Е. Р., Кашуба В. А., Фазлинуров Р. К. Изучение дальнейшей беременности после сохранения маточных труб при внематочной беременности / Научные достижения и открытия современной молодежи: сборник статей VI Международной научно-практической конференции. 2019. С. 302-304.
[Garifullina G. I., Galieva E. R., Kashuba V. A., Fazlinurov R. K. Study of further pregnancy after the preservation of fallopian tubes during ectopic pregnancy / Scientific achievements and discoveries of modern youth; collection of articles of the VI International Scientific and Practical Conference. 2019. P. 302-304.]
4. Саркисов С. Э. и др. Опыт органосохраняющего лечения шеечной беременности с использованием селективной эмболизации маточных артерий и гистерорезектоскопии // Акушерство и гинекология. 2015; 4: 4-5.
[Sarkisov S. E. et al. Experience of organ-preserving treatment of cervical pregnancy using selective embolization of uterine arteries and hysteroresectoscopy // Akusherstvo i ginekologiya. 2015; 4: 4-5.]
5. Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Блюмина И. З., Зубовская Е. В., Севостьянова С. А. Сохранение репродуктивной функции при шеечной беременности путем применения эмболизации маточных артерий // Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал. 2016; 6: 2-6.
[Lipatov I. S., Tezikov Yu. V., Blumina I. Z., Zubovskaya E. V., Sevostyanova S. A. Preservation of reproductive function during cervical pregnancy by using embolization of uterine arteries // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. Elektronnyy nauchnyy zhurnal. 2016; 6: 2-6.]
6. Селихова М. С., Яхонтова М. А., Зверева Е. С. Современные подходы к ведению пациенток с шеечной беременностью // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019; 4 (72): 136-139.
[Selikhova M. S., Yakhontova M. A., Zvereva E. S. Modern approaches to the management of patients with cervical pregnancy // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2019; 4 (72): 136-139.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Селихова Марина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; selichovamarina@yandex.ru

Яхонтова Мария Александровна, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением Государственное учреждение здравоохранения Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7 г. Волгограда; 400002, Россия, Волгоград, ул. Казахская, 1; myahont@mail.ru

Смолянинов Александр Александрович, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; alex0451190294@yandex.ru

Information about the authors:

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

Mariya A. Yakhontova, MD, Head of the Gynecological Department of State healthcare institution Volgograd Clinical hospital of emergency medical care No. 7; 1 Kazakhskaya str., Volgograd, 400002, Russia; myahont@mail.ru

Aleksandr A. Smolyaninov, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; alex0451190294@yandex.ru

Поступила/Received 31.03.2021

Принята в печать/Accepted 07.11.2022

Особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде

Ф. Т. Алиева¹, ORCID: 0000-0001-6274-6834, fidan.aliyeva.95@mail.ru

Д. В. Брюнин², ORCID: 0000-0002-5969-4217, mic_amu@mail.ru

¹ 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

² Клиника акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева; 119435, Россия, Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1

Резюме. Целью данного исследования было изучить частоту патологии эндометрия и ее клинические проявления в пременопаузальном периоде. Обследованы 73 женщины с различной патологией эндометрия в пременопаузальном периоде. Средний возраст обследованных составил $47,82 \pm 0,27$ (45–51) года. Изучение менструальной и репродуктивной функции позволило установить, что менархе у женщин с различной патологией эндометрия в пременопаузальном периоде отмечалась с $11,0 \pm 0,15$ (11–17) года, длительность менструального цикла была в пределах $27,24 \pm 0,47$ (21–45) дня, длительность менструаций — $5,1 \pm 0,14$ (3–8) дня. Половая жизнь началась с $19,5 \pm 0,57$ (16–31) года. Количество беременностей — $5,2 \pm 0,02$ (1–10), родов — $1,72 \pm 0,11$ (1–4), медицинских аборт — $1,57 \pm 0,11$ (1–4), самопроизвольных выкидышей — $1,91 \pm 0,34$ (1–4). Всем больным с патологией эндометрия, находящимся в пременопаузальном периоде, были проведены клинические, функциональные, гормональные, а также эндоскопические, микробиологические, морфологические исследования. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с применением стандартных компьютерных программ Statgraph, предназначенных для параметрических и непараметрических способов расчета средних значений. Установлено, что у 44,9% больных отмечалась полименорея, у 29% — меноррагия, у 21,7% — ациклические кровянистые выделения, у 20,3% — опсоменорея, у 17,4% — мажущие кровянистые выделения из половых путей, у 17,4% — боли в низу живота и пояснице, у 13% больных выявлена пройоменорея. У 54,8% женщин патология эндометрия в пременопаузальном периоде проявлялась полипом эндометрия (при этом у 45,2% больных диагностировался железисто-фиброзный полип эндометрия), у 20,5% — гиперплазия эндометрия, у 13% — наличие эндометрита, у 9,6% — субмукозной лейомиомы матки с диффузной гиперплазией эндометрия. Частота высокодифференцированной карциномы эндометрия составила 2,7%. Таким образом, у женщин с патологией эндометрия, находящихся в пременопаузальном периоде, отмечается достаточно высокая частота нарушений менструального цикла в сочетании с маточной патологией, требующей динамического наблюдения для предотвращения развития осложнений и злокачественных новообразований.

Ключевые слова: пременопаузальный период, патология эндометрия, гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия.

Для цитирования: Алиева Ф. Т., Брюнин Д. В. Особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 41–43. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.007

The characteristics of the endometrial pathology in premenopausal period

Fidan T. Aliyeva¹, ORCID: 0000-0001-6274-6834, fidan.aliyeva.95@mail.ru

Dmitry V. Bryunin², ORCID: 0000-0002-5969-4217, mic_amu@mail.ru

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Clinic of Obstetrics and Gynecology named after V. F. Snegirev; 2/1 Elansky str., Moscow, 119435, Russia

Abstract. The goal of study was to study the incidence and the clinical manifestation of the endometrial pathology in premenopausal period. 73 premenopausal women with various endometrial pathology were examined. The average age of the examined was 47.82 ± 0.27 (45–51) years. The age of the menarche was 11.0 ± 0.15 (11–17) years, with the duration of the menstrual cycle 27.24 ± 0.47 (21–45) days and menstruation 5.1 ± 0.14 (3–8) days. Onset of sexual activity was at age 19.5 ± 0.57 (16–31) years. The number of pregnancies was 5.2 ± 0.02 (1–10), from which 1.72 ± 0.11 (1–4) terminated with vaginal births, 1.57 ± 0.11 (1–4) with medical abortions, and 1.91 ± 0.34 (1–4) with spontaneous abortions. All the patients were conducted clinical, functional, hormonal, endoscopic, morphological methods of examination. The results obtained were subjected to statistical processing using standard computer programs "Statgraph", designed for parametric and non-parametric methods for calculating average values. There was confirmed that 44.9% of patients with various pathology of the endometrium had no clinical symptoms. 44.9% of examined had polymenorrhea, 29% menorrhagia, 21.7% metrorrhagia, 20.3% opso-menorrhagia, 17.4% bloody spotting from the vagina, 17.4% of patients had lower abdominal pain and 13% had proyo-menorrhagia. Among the types of the endometrial pathology in the premenopausal period there was prevalence in the endometrial polyp, in 54.8% of patients (at the same time, a glandular-fibrous polyp of the endometrium was diagnosed in 45.2% of patients). 22.5% of examined had endometrial hyperplasia, 13% endometritis, and 9.6% combination of uterine Myoma and endometrial hyperplasia. The incidence of high grade endometrial cancer was 2.7%. Thus, in women with endometrial pathology, who are in the premenopausal period, there

is a fairly high frequency of menstrual irregularities in combination with uterine pathology, which requires dynamic monitoring to prevent the development of complications and malignant neoplasms.

Keywords: premenopausal period, endometrial polyp, endometrial hyperplasia, highly differentiation endometrial carcinoma.

For citation: Aliyeva F. T., Bryunin D. V. The characteristics of the endometrial pathology in premenopausal period // Lechaschi Vrach. 2022; 12 (25): 41-43. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.007

Пременопаузальный временной промежуток охватывает период снижения функциональной активности яичников до наступления менопаузы. Средний возраст наступления менопаузы колеблется в пределах от 40 до 50 лет, характеризуется недостаточностью лютеиновой фазы и, соответственно, снижением уровня прогестерона, увеличением числа ановуляторных циклов, колебанием уровня эстрогенов, уменьшением количества менструальной крови, наличием нерегулярных менструаций, усилением вазомоторных симптомов, включая приливы и ночную потливость, что существенно влияет на качество жизни женщины [1-6].

По данным А. М. Rosengarten [5], маточные кровотечения в перименопаузальном периоде могут быть:

- дисфункциональными либо ановуляторными без какой-либо органической патологии эндометрия;
- на почве органической патологии (полип эндометрия, субмукозная миома матки);
- связанными с беременностью, включая ее прерывание, эктопическую беременность, гестационную трофобластическую неоплазию;
- обусловленными гиперплазией или карциномой эндометрия;
- ассоциированными с аденомиозом, эндометритом, патологией шейки матки (полипы, эктропион, неоплазия), патологическими и атрофическими изменениями во влагалище;
- связанными с приемом оральных контрацептивов, наличием внутриматочной спирали;
- вызванными системными заболеваниями (включая коагулопатию) и патологией щитовидной железы.

Исследование М. Е. Pennant [4] позволило установить, что маточные кровотечения в менопаузе являются фактором риска развития карциномы эндометрия. К другим факторам риска рака эндометрия относятся ожирение, синдром поликистозных яичников, ановуляция, отсутствие родов у женщины, сахарный диабет 2 типа, наличие атипической гиперплазии [7-10].

Следует отметить, что основным клиническим проявлением патологии эндометрия является наличие маточных кровотечений.

По данным Khan и соавт. [11], гистологическое исследование соскобов эндометрия у женщин в возрасте 41-50 лет позволило установить наличие пролиферативной фазы эндометрия у 33,1%, секреторной — у 21,5%, гиперплазии эндометрия — у 13,53%, атрофии эндометрия — у 6,2%, патологических изменений в фазу пролиферации — у 6,76%, последствий прекращения приема оральных контрацептивов — у 8,27%, эндометрита — у 3,01%.

Установлено, что наличие ациклических маточных кровотечений является фактором высокого риска развития преинвазивных и инвазивных поражений эндометрия.

По данным L. Giannella [12], частота рака эндометрия в перименопаузальном периоде составляет 5%, что определяется наличием и сочетанием различных факторов риска развития карциномы эндометрия. В литературе имеются противоречивые сведения относительно частоты патологии

эндометрия и ее клинических проявлений в перименопаузальном периоде, что определило цель настоящего исследования.

Исходя из актуальности настоящей проблемы, определена цель данного исследования: изучить частоту патологии эндометрия и ее клинических проявлений в перименопаузальном периоде.

Клинический материал и методы исследования

Исходя из цели исследования, были обследованы 73 женщины с различной патологией эндометрия в перименопаузальном возрасте. Средний возраст обследуемых составил $47,82 \pm 0,27$ года (45-51 год). Изучение менструальной и репродуктивной функции позволили установить, что менархе у женщин с различной патологией эндометрия в перименопаузальном периоде отмечалось в $11,0 \pm 0,15$ года (11-17 лет), длительность менструального цикла была в пределах $27,24 \pm 0,47$ дня (21-45 дней), длительность менструаций — $5,1 \pm 0,14$ дня (3-8 дней). Половая жизнь отмечалась с $19,5 \pm 0,57$ года (16-31 год). Количество беременностей — $5,2 \pm 0,02$ (1-10), родов — $1,72 \pm 0,11$ (1-4), аборт — $1,57 \pm 0,11$ (1-4), самопроизвольных выкидышей — $1,91 \pm 0,34$ (1-4).

Всем больным с патологией эндометрия в перименопаузальном возрасте были проведены клинические, функциональные, гормональные, эндоскопические, микробиологические, морфологические исследования. Полученные результаты подвергли статистической обработке с применением стандартных компьютерных программ Statgraph, предназначенных для параметрических и непараметрических методов расчета средних значений.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования была установлена частота различных клинических проявлений патологии эндометрия в перименопаузальном периоде.

Таблица 1
Частота клинических проявлений патологии эндометрия в перименопаузальном периоде (n = 69) [таблица составлена авторами] / The frequency of clinical manifestations of endometrial pathology in the premenopausal period (n = 69) [table compiled by the authors]

Клинические проявления патологии эндометрия в перименопаузальном периоде	Абс.	%
Мажущие кровянистые выделения из половых путей	14	12,2
Ациклические кровянистые выделения	15	12
Полименорея	31	27,0
Меноррагия	20	17,4
Боли в пояснице и в низу живота	12	10,4
Нарушение менструального цикла по типу опсоменореи	14	12,2
Пройоменорея	9	7,8

Примечание. За 100% принято общее количество клинических проявлений.

Следует отметить, что у 4 больных из 73 (5,5%) клинические проявления патологии эндометрия отсутствовали. Частота клинических проявлений у 69 женщин (91,6%) представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наиболее частыми клиническими проявлениями патологии эндометрия в перименопаузе являются полименорея (27%), меноррагия (17,4%), мажущие кровянистые выделения из половых путей (12,2%), нарушение менструального цикла по типу опсоменореи (12,2%), боли в пояснице и в низу живота (10,4%), ациклические кровянистые выделения (13%).

Установлено, что у 31 (44,9%) больной из 69 отмечалась полименорея, у 20 (29%) — меноррагия, у 15 (21,7%) — ациклические кровянистые выделения, у 14 (20,3%) — нарушение менструального цикла по типу опсоменореи, у 14 (20,3%) — мажущие кровянистые выделения, у 12 (17,4%) — тянущие боли в низу живота и пояснице, у 9 (13%) — пройоменорея.

В результате проведенного исследования была определена частота патологии эндометрия в перименопаузальном периоде, подтвержденная результатами гистологического исследования (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наиболее часто патология эндометрия в перименопаузальном периоде проявлялась наличием полипа эндометрия (54,8%), причем у 45,2% больных (33 женщины) он был железисто-фиброзным. Частота гиперплазии эндометрия в перименопаузальном периоде составила 20,5% (15 человек) с преобладанием простой железистой гиперплазии без атипии.

В перименопаузальном периоде частота эндометрита составила 11% (8 пациенток), субсерозной лейомиомы с диффузной гиперплазией эндометрия — 9,6%, карциномы эндометрия — 2,7%.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у 44,9% больных отмечалась полименорея, у 29% — меноррагия, у 21,7% — ациклические кровянистые выделения, у 20,3% — опсоменорея, у 17,4% — мажущие кровянистые выделения из половых путей, у 17,4% — боли в низу живота и пояснице, у 13% — пройоменорея.

Таблица 2 Частота патологии эндометрия в перименопаузальном периоде (n = 73) [таблица составлена авторами] / The frequency of pathologies of the endometrium in the premenopausal period (n = 73) [table compiled by the authors]		
Патология эндометрия в перименопаузальном периоде	Абс.	%
Гиперплазия эндометрия:		
• простая железистая гиперплазия эндометрия без атипии	15	20,3
• железисто-кистозная гиперплазия эндометрия без атипии	8	11
• простая железистая гиперплазия с очаговой секреторной трансформацией	3	4,1
• сложная гиперплазия эндометрия без атипии	1	1,4
• сложная атипическая гиперплазия эндометрия с плоскоклеточной метаплазией	2	2,7
	1	1,4
Полипы эндометрия:	40	54,8
• железистый полип эндометрия	5	6,8
• железисто-фиброзный полип эндометрия	33	45,2
• фиброзный полип эндометрия	1	1,4
• железисто-фиброзный полип с очаговым аденоматозом	1	1,4
Субмукозная лейомиома с диффузной гиперплазией эндометрия	7	9,6
Эндометрит	8	11,0
Атрофия эндометрия	1	1,4
Высокодифференцированная эндометриоидная карцинома	2	2,7

У 54,8% больных обнаружился полип эндометрия, у 20,5% — гиперплазия эндометрия, у 13% — эндометрит, у 9,6% — субмукозная лейомиома матки с диффузной гиперплазией эндометрия. Частота высокодифференцированной карциномы эндометрия составила 2,7%.

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2013; 24: 33-38.
- Dambe R. P., Dravid N. V., Suryawanshi K. H. Clinicopathological Spectrum of Endometrial Changes in Peri-menopausal and Post-menopausal Abnormal Uterine Bleeding: A 2 Years Study // J. Clin. Diag. Research. 2013; 12 (7): 2774-2776. DOI: 10.7880/JCDR/2013/6291.3755.
- Esmer A. C., Akbayı O., Goksedef B. P. C., Gunduz N. Is there an appropriate cutoff age for sampling the endometrium in premenopausal bleeding? // Gynecol. Obstet. Invest. 2014; 77: 40-44.
- Pennant M. E., Mehta R., Moody P. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer // BJOG: Int. J. Obstet. Gynecol. 2017; 3 (124): 404-411.
- Rosengarten A. M. Perimenopausal Bleeding: How to Investigate and Treat // The Canadian Journal of Diagnosis. 2012; 21: 37-40.
- Singh S., Best C., Dunn S. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women // J. Obstet. Gynecol. Canada. 2013; 5 (35): 473-475.
- Капитанова О. В., Чечнева М. А. Гиперплазия эндометрия в пери- и постменопаузе // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 3 (20): 35-40. [Kapitanova O. V., Chechneva M. A. Endometrial hyperplasia in peri- and postmenopausal women // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 3 (20): 35-40.]
- Aune D., Navarro Rosenblatt D. A., Chan D. S. M., Vingeliene S. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // Ann. Oncol. 2015; 26: 1635-1648.
- Liao C., Zhang D., Mungo C., Tompkins D. A. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and metaanalysis of cohort studies // Gynecol. Oncol. 2015; 135: 163-171.
- Wu Q. J., Li Y. Y., Tu C., Zhu J. Panty and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies // Sci. Rep. 2015; 5:14243.
- Khan A., Khandelwal R., Arya S., Pant H. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding // Int. J. Biomed. Advance Research. 2017; 2 (8): 38-43.
- Giannella L., Cerami L. B., Setti T., Bergamini E. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding // Hindawi BioMed Research Int. 2019, p. 1-6. doi.org/10.1155/2019/8598152.

Сведения об авторах:

Алиева Фидан Тарлан кызы, аспирант кафедры акушерства и гинекологии 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; fidan.alieva.95@mail.ru
Брюнин Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гинекологическим отделением Клиники акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева; 119435, Россия, Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1; mic_amu@mail.ru

Information about the authors:

Fidan T. Aliyeva, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; fidan.alieva.95@mail.ru
Dmitry V. Bryunin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Gynecological Department of the Clinic of Obstetrics and Gynecology named after V. F. Snegirev; 2/1 Elansky str., Moscow, 119435, Russia; mic_amu@mail.ru

Поступила/Received 15.12.2021

Принята в печать/Accepted 25.03.2022

К вопросу о фармакологической коррекции показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом

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

Э. А. Малякина², ORCID: 0000-0002-6433-9068, golieva133@yandex.ru

Г. И. Малякин³, ORCID 0000-0002-1128-2678, manuljke@gmail.com

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ 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, стр. 2

Резюме. Ожирение является причиной многих заболеваний, а также психоэмоциональных, социальных и экономических проблем. Факторами, предрасполагающими к развитию метаболического синдрома, являются генетическая предрасположенность, пожилой возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие моменты (малоподвижный образ жизни, преобладание жирной пищи в рационе), низкий социально-экономический статус. Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии. Наличие метаболического синдрома приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Риск смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, также выше у тех, у кого диагностирован данный синдром. Добавки, содержащие клетчатку, могут стать удобной и экономичной альтернативой для увеличения содержания этого элемента питания в рационе без необходимости других серьезных модификаций рациона. Псиллиум тщательно исследован, так как он содержится во многих популярных безрецептурных слабительных средствах по всему миру. Многочисленные исследования указывают на улучшение контроля гликемии и HbA_{1c} у людей с диабетом 1 или 2 типа, которые потребляли больше пищевых волокон. По данным Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States), потребление 1,78 г псиллиума на порцию (4 порции в день) способствует улучшению уровня липидов, снижению сердечно-сосудистых факторов риска. Исследования не показали каких-либо улучшений артериального давления или сосудистой функции у лиц с избыточной массой тела и ожирением при приеме пищевых волокон псиллиума в течение 12 недель вмешательства. Рандомизированное клиническое исследование 2016 года показало статистически значимое снижение веса, индекса массы тела и окружности талии и бедер у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В Российской Федерации псиллиум также представлен в виде лекарственного препарата.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, избыточный вес, пищевые волокна, псиллиум, липопротеины низкой плотности, гипергликемия, сахарный диабет, триглицериды, мукофальк.

Для цитирования: Скворцов В. В., Малякина Э. А., Малякин Г. И. К вопросу о фармакологической коррекции показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 44-50. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.008

An addition to pharmacological correction of carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome

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

Ellina A. Malyakina², ORCID: 0000-0002-6433-9068, golieva133@yandex.ru

Grigoriy I. Malyakin³, ORCID 0000-0002-1128-2678, manuljke@gmail.com

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

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia;

6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 b. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract. Obesity is the cause of many diseases, as well as psycho-emotional, social and economic problems. Factors predisposing to the development of metabolic syndrome are genetic predisposition, advanced age, postmenopausal status in women, behavioral factors (a sedentary lifestyle, the predominance of fatty foods in the diet), and low socioeconomic status. Metabolic syndrome is characterized by an increase in the mass of visceral fat, a decrease in the sensitivity of peripheral tissues to insulin and hyperinsulinemia, which cause the development of disorders of carbohydrate, lipid, purine metabolism and arterial hypertension. The presence of metabolic syndrome leads to an increased risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease. The risk of mortality associated with cardiovascular disease is also higher in those diagnosed with this syndrome. Fiber supplements can be a convenient and cost-effective alternative to increase fiber content in the diet without the need for other major dietary modifications. Psyllium has been extensively researched as it is found in many popular over-the-counter laxatives around the world. Numerous studies point to improved glycemic and HbA_{1c} control in people with type 1 or type 2 diabetes who consumed more dietary fiber. According to the Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств Food and Drugs Administration of the United States, consumption of 1.78 g of psyllium per serving (4 servings per day) improves lipid levels, reduces cardiovascular risk factors. Studies have not shown any improvement in BP or vascular function in overweight and obese individuals with psyllium fiber supplementation during the 12 weeks of intervention. A 2016 randomized clinical trial showed statistically significant reductions in weight, body mass index, and waist and hip circumference in patients with type 2 diabetes. In the Russian Federation, psyllium is also presented in the form of the drug.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, overweight, dietary fiber, psyllium, low-density lipoproteins, hyperglycemia, diabetes mellitus, triglycerides.

For citation: Skvortsov V. V., Malyakina E. A., Malyakin G. I. An addition to pharmacological correction of carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome // *Lechaschi Vrach.* 2022; 12 (25): 44-50. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.008

Ожирение является причиной многих заболеваний, а также психоэмоциональных, социальных и экономических проблем. Мировая распространенность ожирения почти удвоилась за последние три десятилетия, и эта тенденция все еще сохраняется [1]. Абдоминальное, или висцеральное, ожирение тесно связано с развитием метаболического синдрома (МС). Считается, что это обусловлено увеличением высвобождения свободных жирных кислот, воспалительных цитокинов и других побочных продуктов из адипоцитов и вызвано избыточным ожирением [2].

Метаболический синдром и ожирение

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ) [3].

Международная диабетическая федерация определила МС как наличие абдоминального ожирения, а также любых двух из следующих факторов:

1. Повышенное артериальное давление (АД).
2. Снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).
3. Повышение уровня триглицеридов (ТГ).
4. Повышение уровня глюкозы в плазме натощак (гипергликемия) [3].

То же самое относится к детям и подросткам, у которых наличие центрального ожирения определяется как окружность талии выше 90-го перцентиля [4].

МС приводит к повышенному риску развития сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Риск смертности, связанной с ССЗ, также выше у тех, у кого диагностирован данный синдром [5, 6].

Согласно российским клиническим рекомендациям критерии те же, но добавляется еще несколько дополнительных:

1. Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — повышенный уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после нагрузки 75 г безводной глюкозы при результате перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), который укладывается в интервал $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л.

2. Нарушенная гликемия натощак (НГН) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак в интервале $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л при отсутствии признаков нарушенной толерантности к глюкозе.

3. Комбинированное нарушение НГН/НТГ — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак в интервале $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с содержанием глюкозы в плазме через 2 часа при выполнении ПГТТ в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л.

Метаанализ широкомасштабных исследований показал, что во взрослой популяции МС выявляется у 10-30% населения в зависимости от ее особенностей и используемых критериев диагностики МС. В России его распространенность колеблется от 20% до 35%, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается [7].

Факторы, влияющие на развитие метаболического синдрома

Факторами, предрасполагающими к развитию МС, являются генетическая предрасположенность, пожилой возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие моменты (малоподвижный образ жизни, преобладание жирной пищи в рационе), низкий социально-экономический статус.

Формирование МС генетически детерминировано. Известен ген, связанный с инсулиновыми рецепторами, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена.

Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, чьи родственники страдали СД 2 типа. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что инсулинорезистентность (ИР) может быть генетически обусловлена. Гиперинсулинемия и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД 2 типа.

Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, являются избыточное употребление пищи, содержащей жиры, и низкая физическая активность. В основе накопления жировых масс в организме лежит избыток в рационе животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 г жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы — по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при поступлении белков и углеводов с пищей при ее одинаковом объеме.

Снижение физической активности — второй по значимости (после переедания) фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации ТГ в мышечной и жировой ткани, а также снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР [7, 8].

Пищевые волокна

Известно, что достаточное потребление пищевых волокон (ПВ) оказывает защитное действие от ССЗ, СД 2 типа, гипертонической болезни и ожирения, являющегося фактором риска развития вышеперечисленных заболеваний [2]. Клетчатка снижает уровень холестерина в сыворотке крови [9, 10]. Считается, что диета, богатая клетчаткой фруктов, овощей, бобовых и цельного зерна, полезна для здоровья взрослых и детей. Взрослым рекомендуется употреблять от 25 до 30 г, а детям — от 14 до 28 г ПВ в день [11, 12]. При этом относительно малое количество людей потребляют целевое количество клетчатки, рекомендованное диетологами. Так, в Австралийском опроснике по здоровью за 2011–2012 гг. достаточное потребление фруктов и овощей отмечалось лишь у 73 из 2189 опрошенных [12].

Таким образом, добавки, содержащие клетчатку, могут стать удобной и экономичной альтернативой для увеличения содержания этого элемента питания без необходимости других серьезных модификаций рациона [13].

Пищевые волокна, которые получают из неперевариваемых полисахаридов, содержащихся во фруктах, овощах и цельнозерновых культурах, служат пребиотиками в толстом кишечнике посредством ферментации, побочным продуктом которой являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), полезные для здоровья желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диеты с высоким содержанием клетчатки, как правило, содержат меньше калорий и тем самым способствуют похудению [2, 14]. Клетчатка, классифицируемая как

растворимая или нерастворимая в зависимости от ее вододерживающей способности или степени вязкости в растворе, содержит ряд биологически активных соединений [15]. Разнообразные добавки растворимой клетчатки легкодоступны в супермаркетах, аптеках и магазинах здоровой пищи.

Псиллиум

Псиллиум тщательно исследован, так как он содержится во многих популярных безрецептурных слабительных средствах по всему миру [16].

В 1998 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) одобрило заявление о пользе диетического псиллиума для здоровья в качестве источника растворимой клетчатки, которая при регулярном употреблении уменьшает риск ССЗ за счет снижения уровня холестерина в крови [17].

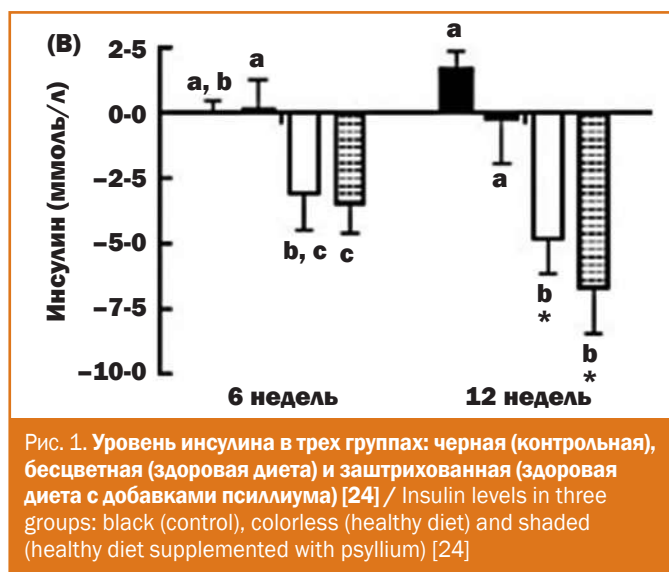
В 2014 году FDA утвердило квалифицированное заявление о пользе псиллиума для здоровья людей с СД, при этом требуя специального обозначения на этикетке продукта: «Оболочки семян подорожника овального могут снизить риск СД 2 типа, хотя FDA пришло к выводу, что существует не много научных доказательств этого утверждения» [18].

Семена подорожника содержат растворимую клетчатку с высокой вязкостью, которая мало ферментируется. Вещество обладает высокой способностью к водопоглощению и гелеобразованию, образуя в просвете кишечника вязкий гель и тем самым препятствуя всасыванию холестерина, глюкозы и реабсорбции солей желчных кислот. Происходит стабилизация уровня холестерина в сыворотке за счет ингибирования его всасывания в кишечнике и стабилизации секреции инсулина, который способствует синтезу холестерина в печени. Кроме того, за счет увеличившегося объема кишечника усиливается чувство насыщения и снижается аппетит [19].

Псиллиум и углеводный обмен

Многочисленные исследования указывают на улучшение контроля гликемии и HbA_{1c} у людей с диабетом 1 или 2 типа, которые потребляли больше пищевых волокон. Метаанализ показал, что употребление в пищу продуктов с высоким содержанием клетчатки или добавок с растворимой клетчаткой в течение 8–16 недель может снизить уровень HbA_{1c} и глюкозы в плазме натощак у людей с диабетом [20]. Если стратифицировать пищевые волокна, то можно понять, что независимо от их типа, растворимых (псиллиум, β -глюкан, инулин, ФОС) или нерастворимых (целлюлоза, резистентный крахмал), они одинаково снижают уровень сахара в крови и HbA_{1c} [21, 22]. Эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между потреблением клетчатки из цельного зерна и риском развития СД 2 типа, особенно для средиземноморской диеты с высоким содержанием цельнозерновых культур, фруктов и овощей [23].

Исследование, проведенное Pal и соавт., показало, что уровень инсулина значительно снизился в группе лиц с избыточным весом, получавших здоровую диету с добавлением псиллиума (21 г в день), по сравнению с контрольной группой через 6 и 12 недель наблюдения (рис. 1). Однако уровни глюкозы существенно не отличались между исследуемыми группами [24].



В метаанализе 2015 г. проанализировано 35 рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые охватили 3 десятилетия и 3 континента. У пациентов с СД 2 типа многонедельные наблюдения с приемом псиллиума перед едой показали статистически значимое снижение как концентрации глюкозы в крови натощак ($-37,0$ мг/дл; $p < 0,001$), так и гликированного гемоглобина HbA_{1c} ($-0,97\%$; $p = 0,048$). У субъектов с нормальным гликемическим индексом не наблюдалось значительного снижения уровня глюкозы, умеренное улучшение показателей происходило у людей с нарушенной толерантностью к глюкозе, а наибольшее наблюдалось у получавших лечение по поводу СД 2 типа. Авторы сделали вывод, что псиллиум может быть эффективным дополнением к программе изменения образа жизни [25].

В целом псиллиум улучшает контроль за уровнем глюкозы и реакцию на инсулин в большинстве исследований на людях, которые имеются на данный момент времени. Разнообразные исследования включали участников с избыточным весом и ожирением, пациентов с гипертензией или диабетом 2 типа и даже здоровых взрослых. Кроме того, во многих из упомянутых выше исследований использовались различные контрольные группы, в том числе плацебо, плацебо в сочетании с антидиабетическими препаратами или стандартная диета. Время испытаний варьировало от 6 недель до 6 месяцев. Доза 10–14 г псиллиума в день снижала уровень глюкозы в течение 6–8 недель. Интересно, что для снижения уровня инсулина в плазме, по-видимому, требовалась более высокая доза (около 21–23 г в день), как показано в исследованиях в течение 12 недель приема такой дозы. Одно длительное исследование (6 месяцев) показало, что для улучшения уровня глюкозы и инсулина может потребоваться более продолжительное время приема псиллиума при более низкой дозе — 10 г в день. Механизмы, ответственные за эти эффекты, могут быть связаны с предотвращением пиков глюкозы, задержкой опорожнения желудка и замедлением доступа углеводов к пищеварительным ферментам [24–26].

Псиллиум и липидный обмен

В исследовании с участием мужчин с избыточным весом или ожирением оценивали постпрандиальные эффек-

ты потребления пищи с низким содержанием клетчатки (3 г псиллиума) по сравнению с пищей с ее высоким содержанием (15 г псиллиума) и наблюдали значительно более низкую концентрацию ТГ во второй группе. Прием пищи с клетчаткой оказывал благоприятное влияние в течение 6 часов постпрандиального периода по сравнению с приемом пищи с низким содержанием клетчатки. Плазменная концентрация ApoB-48 (маркер хиломикрон) была значительно ниже после употребления пищи с высоким содержанием клетчатки в первый час постпрандиального периода [27].

Авторы предполагают, что однократная высокая доза пищевых волокон в виде добавки псиллиума может уменьшить неблагоприятное воздействие ТГ на артерии и изменить реакцию хиломикрон в постпрандиальном периоде [27].

По данным FDA, потребление 1,78 г псиллиума на порцию (4 порции в день) способствует улучшению уровня липидов, снижению сердечно-сосудистых факторов риска [28].

Дженкинс и др. оценили эффективность той же дозы клетчатки в снижении факторов риска ССЗ, обусловленных повышенным уровнем липидов в сыворотке крови у 68 взрослых с гиперлипидемией, которые употребляли специальную диету с высоким содержанием клетчатки (1,8–2,5 г псиллиума или 0,75 г β -глюкана на порцию, которая обеспечивала на 8 г день больше растворимой клетчатки, чем контрольная диета) в сравнении с контрольной диетой с низким содержанием жиров и холестерина в течение 1 месяца в рандомизированном перекрестном исследовании. Диета, обогащенная псиллиумом, снижала общий холестерин, отношение общего холестерина/липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), соотношение ЛПНП/ЛПВП и аполипопротеин В, подтверждая уменьшение сердечно-сосудистого риска на 4,2% по уравнению Фрамингема по сравнению с контрольной группой. Авторы считают, что снижение факторов риска ССЗ, связанных с содержанием липидов в сыворотке крови, подтверждает утверждение FDA о пользе для здоровья потребления пищевых волокон в количестве 4 порций в день [29].

В конце 6-недельного исследования, которое включало потребление 14 г псиллиума в день, общий холестерин и ЛПНП значительно снизились (на 7,7% и 9,2%) соответственно у лиц с СД 2 типа [30].

Двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование с участием 26 мужчин с гиперхолестеринемией от легкой до умеренной степени, соблюдающих обычную диету с 3,4 г псиллиума или плацебо целлюлозы во время еды (3 дозы в день) в течение 8 недель показало, что псиллиум снижает общее содержание холестерина в сыворотке крови на 14,8%, уровень ЛПНП — на 20,2% и соотношение ЛПНП/ЛПВП — на 14,8% относительно исходных значений (рис. 2) [31].

Pal и соавт. продемонстрировали, что добавления клетчатки из шелухи семян подорожника (21 г в день) к обычному рациону было достаточно, чтобы увидеть улучшение показателей общего холестерина и холестерина ЛПНП у людей с избыточным весом и ожирением по сравнению с контрольной группой через 12 недель [24].

В метаанализ, проведенный Jovanovski с соавт. в 2018 г., было включено 28 исследований, всего 1924 пациента. Прием медианной дозы около 10,2 г псиллиума значительно снижал уровень ЛПНП (среднее отклонение — $-0,33$ ммоль/л; 95% ДИ $-0,38$, $-0,27$ ммоль/л; $p < 0,00001$), холестерин не-ЛПВП

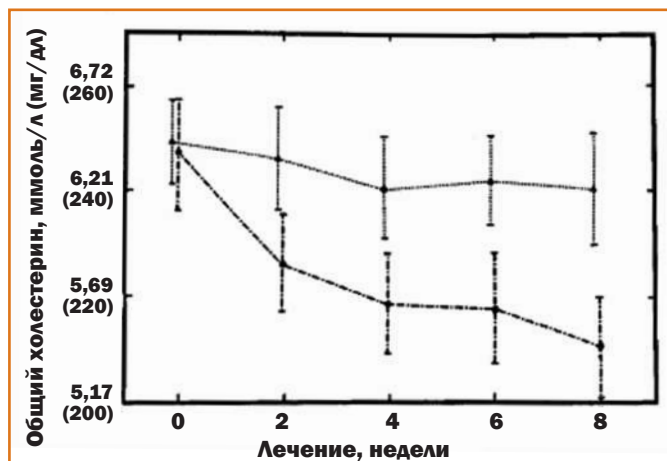


Рис. 2. Изменение общего холестерина за время лечения псиллиумом (тире-точка) и плацебо (точка) [31] / Change in total cholesterol during treatment with psyllium (dash dot) and placebo (dot) [31]

(среднее отклонение — $-0,39$ ммоль/л; 95% ДИ $-0,50$, $-0,27$ ммоль/л; $p < 0,00001$) и АроВ-48 (среднее отклонение — $-0,05$ г/л; 95% ДИ $-0,08$, $-0,03$ г/л; $p < 0,0001$). Достоверности наблюдений для холестерина и не-ЛПВП были классифицированы как умеренно качественные (степень оценки снижена из-за непоследовательности исследований) и как эффект высокого качества для АроВ-48 [32].

Псиллиум и артериальное давление

В исследование Pal и соавт. были отобраны взрослые с избыточным весом и ожирением, которых рандомизировали в одну из трех групп: контрольная (с плацебо), группа с добавками клетчатки (ГДК) или группа здорового питания (ГЗП) с плацебо. Систолическое АД (САД) было ниже в группе ГДК по сравнению с контрольной группой на 6-й, но не на 12-й неделе. Однако САД было ниже в группе ГЗП по сравнению с контрольной группой на 12-й неделе. На 6-й неделе группа ГДК имела более низкие диастолическое АД (ДАД) и индекс аугментации по сравнению с контрольной группой, но этот результат не сохранялся до конца исследования. Настоящее исследование не показало каких-либо улучшений АД или сосудистой функции у лиц с избыточной массой тела и ожирением при приеме пищевых волокон псиллиума в течение 12 недель. При этом здоровая диета обеспечивала наибольшее улучшение АД у лиц с избыточным весом и ожирением. Авторы сделали вывод о необходимости дальнейших исследований при участии людей с гипертензией, чтобы выяснить, может ли повышенное потребление клетчатки в виде добавок с псиллиумом обеспечить безопасное и приемлемое снижение АД, функции сосудов и риска развития ССЗ [33].

Псиллиум и лишний вес

В 2016 г. проведено РКИ, в котором 40 пациентов с СД 2 типа, некурящих, в возрасте > 35 лет разделили на разные подгруппы в соответствии с полом, уровнем глюкозы натощак и случайным образом распределили на две группы. Группа вмешательства, состоявшая из 20 участников, принимала растворимую клетчатку (10,5 г в день), а контрольная группа из 20 участников про-

должала придерживаться своей обычной диеты в течение восьми недель. В группе вмешательства значительно снизились вес ($-2,7$ кг, $p < 0,001$), ИМТ ($-0,98$ кг/м², $p < 0,001$), окружность талии ($-2,6$ см, $p < 0,001$) и окружность бедер ($-2,5$ см, $p < 0,001$) [34].

Дополнительные аспекты применения псиллиума

Псиллиум может действовать как мощный ингаляционный аллерген, способный вызывать симптомы астмы. Это подтверждает случай 31-летней женщины с атопией, которая принимала и готовила дома два раза в день слабительное, содержащее семена *P. ovata* [35].

Существует мнение, что клетчатка может действовать как ингибитор биодоступности микроэлементов в ЖКТ, приводя к гиповитаминозу. В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в Австралии, лица с избыточным весом и ожирением с ИМТ от 25 до 40 кг/м², но в остальном здоровые, в возрасте от 18 до 65 лет, должны были потреблять по 5 г пакетика псиллиума, клетчатки PGX (с глюкоманнаном) или плацебо из рисовой муки трижды в день в течение 52 недель в рамках более крупного долгосрочного исследования. Данные образцов крови за первые 3 месяца были проанализированы на наличие связи между уровнями питательных микроэлементов в сыворотке и добавками клетчатки подорожника и/или PGX. Никаких существенных различий между группами по состоянию статуса микронутриентов не было обнаружено через 3 месяца при $p > 0,05$. Потребление витамина С с пищей было значительно ниже для принимавших PGX через 3 месяца по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Уровень фолиевой кислоты был значительно ниже в контрольной группе через 3 месяца ($p < 0,05$). В группе псиллиума потребление фолиевой кислоты, натрия, цинка и магния снизилось через 3 месяца ($p < 0,05$). Ограничение данных о потреблении пищи (третичная мера) может привести к неточным отчетам, хотя снижение потребления питательных веществ может быть связано с насыщающим эффектом пищевых волокон. Не было выявлено существенных различий между группами в концентрации микронутриентов в сыворотке через 3 мес [36].

Частичная ферментируемость псиллиума вызывает меньше проблем с ЖКТ, таких как абдоминальная боль, вздутие и распирание, его прием лучше переносится, чем других пищевых волокон. Важно отметить, что в Российской Федерации псиллиум также представлен в виде лекарственного препарата Мукофальк [37].

Мукофальк является препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский). Семена *Plantago ovata* отличаются от семян других видов подорожника, имеющих темно-бурый цвет, своей окраской — они телесно-розового оттенка с пурпурной полоской в рубчике. В отличие от других видов подорожника, подорожник овальный произрастает в засушливых районах Средиземного моря, Индии и Пакистана, поэтому именно данный вид подорожника содержит максимальную концентрацию слизи, которые предохраняют семена растения от высыхания, играют роль запасных веществ, а также способствуют распространению и закреплению семян в почве [35]. Слизь сконцентрирована в основном в оболочке семян, которая и используется в качестве лекарственного препарата. Семена быстро и сильно

ослизняются, на чем основано их медицинское применение. Таким образом, высокое содержание слизи в составе семян подорожника овального позволяет отнести его к группе мягких ПВ, что имеет принципиальное значение при назначении препарата при ряде заболеваний, когда, например, использование грубых ПВ не рекомендуется или противопоказано [38].

ПВ Мукофалька состоят из трех фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушения функций кишечника.

Фракция А (30%) — фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие.

Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями) представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и жирные кислоты (уровня холестерина); обеспечивает также «смазывание» стула при запоре; при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

Фракция С (15%) — вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями способствует замедлению эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение при лечении ожирения) и обладает пребиотическим действием (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЦЖК). Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЦЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. КЦЖК играют важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя нормальную пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке [39].

Чрезвычайно важно, что КЦЖК оказывают прямой противовоспалительный эффект. Они не только позитивно влияют на функциональное состояние кишечного эпителия, регулируя пролиферацию и дифференциацию клеток, но и оказывают модулирующее воздействие на общий и местный иммунитет, имеют десенсибилизирующие свойства. Таким образом, Мукофальк обладает комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм. За счет сочетания разных типов ПВ Мукофальк обладает разнообразными терапевтическими эффектами [37, 39].

Обращаем ваше внимание на этот лекарственный препарат псиллиума. Сырье псиллиума, которое используется для производства Мукофалька, проходит строгий фармацевтический контроль. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется только качественное сырье, отвечающее требованиям фармацевтического контроля Евросоюза. Это важно, поскольку растительное сырье необходимо контролировать на предмет зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов. Часто сырье псиллиума в составе биологически активных добавок не отвечает стандартам качества фармацевтического производства и не может быть использовано для производства Мукофалька.

Схема применения препарата Мукофальк в составе диеты для снижения массы тела состоит в приеме 2-3 саше в день (6-10 г псиллиума в день). Псиллиум можно принимать длительно. Препарат рекомендуется принимать за 15-30 минут до или во время еды, предпочтительно в виде геля (настоять раствор до образования желе), поскольку эффективность определяется комплексом воды, связанной с ПВ, и самим ПВ [37]. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. World Health Organisation. World Health Statistics 2014. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
2. Wilborn C., Beckham J., Campbell B., et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions // *J Int Soc Sports Nutr.* 2005; 2 (2): 4-31. Published 2005 Dec 9. DOI: 10.1186/1550-2783-2-2-4.
3. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Belgium: IDF; 2006.
4. International Diabetes Federation. Criteria of metabolic syndrome in children and adolescents. Belgium: IDF; 2015.
5. Zhu L., Spence C., Yang J. W., Ma G. X. The IDF Definition Is Better Suited for Screening Metabolic Syndrome and Estimating Risks of Diabetes in Asian American Adults: Evidence from NHANES 2011-2016 // *J Clin Med.* 2020; 9 (12): 3871. Published 2020 Nov 28. DOI: 10.3390/jcm9123871.
6. Gurka M. J., Guo Y., Filipp S. L., DeBoer M. D. Metabolic syndrome severity is significantly associated with future coronary heart disease in Type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17 (1): 17. Published 2018 Jan 19. DOI: 10.1186/s12933-017-0647-y.
7. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2013. [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoi Federatsii, Moskva, 2013 g.]
8. Bovolini A., Garcia J., Andrade M. A., Duarte J. A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors // *Int J Sports Med.* 2021; 42 (3): 199-214. DOI: 10.1055/a-1263-0898.
9. Riccioni G., Sblendorio V., Gemello E., Di Bello B., Scotti L., Cusenza S., et al. Dietary fibers and cardiometabolic diseases // *International Journal of Molecular Sciences.* 2012; 13: 1524-1540.
10. Hartley L., May M. D., Loveman E., Colquitt J. L., K. R. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; 1.
11. McKeown N. M., Fahey G. C. Jr., Slavin J., van der Kamp J. W. Fibre intake for optimal health: how can healthcare professionals support people to reach dietary recommendations? // *BMJ.* 2022; 378: e054370. Published 2022 Jul 20. DOI: 10.1136/bmj-2020-054370.
12. Australian Bureau of Statistics. Australian Health Survey: Consumption of food groups from the Australian Dietary Guidelines. Canberra: Commonwealth of Australia; 2016.
13. Gurka M. J., Guo Y., Filipp S. L., DeBoer M. D. Metabolic syndrome severity is significantly associated with future coronary heart disease in Type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17 (1): 17. Published 2018 Jan 19. DOI: 10.1186/s12933-017-0647-y.
14. Jane M., McKay J., Pal S. Effects of daily consumption of psyllium, oat bran and polyGlycopleX on obesity-related disease risk factors: A critical review // *Nutrition.* 2019; 57: 84-91. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.036.
15. Phillips K. M., McGinty R. C., Couture G., Pehrsson P. R., McKillop K., Fukagawa N. K. Dietary fiber, starch, and sugars in bananas at different stages

- of ripeness in the retail market // PLoS One. 2021; 16 (7): e0253366. Published 2021 Jul 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0253366.
16. Williams P. G. The benefits of breakfast cereal consumption: a systematic review of the evidence base // Adv Nutr. 2014; 5 (5): 636S-673S. Published 2014 Sep 15. DOI: 10.3945/an.114.006247.
 17. Sec. 101.81 Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD) Archived 2019-05-23 at the Wayback Machine U.S. Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations Title 21.
 18. Qualified Health Claim for Diabetes Archived 2017-05-08 at the Wayback Machine US Food and Drug Administration (June 24, 2014).
 19. McRorie J. W. Psyllium Is Not Fermented in the Human Gut. Neurogastroenterol // Motil. 2015; 27: 1681-1682. DOI: 10.1111/nmo.12649.
 20. Silva F. M., Kramer C. K., de Almeida J. C., Steemburgo T., Gross J. L., Azevedo M. J. Fiber Intake and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Nutr. Rev. 2013; 71: 790-801. DOI: 10.1111/nure.12076.
 21. McRae M. P. Dietary Fiber Intake and Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review of Meta-Analyses // J. Chiropr. Med. 2018; 17: 44-53. DOI: 10.1016/j.jcm.2017.11.002.
 22. Sandberg J. C., Björck I. M. E., Nilsson A. C. Effects of Whole Grain Rye, with and without Resistant Starch Type 2 Supplementation, on Glucose Tolerance, Gut Hormones, Inflammation and Appetite Regulation in an 11-14.5 Hour Perspective; a Randomized Controlled Study in Healthy Subjects // Nutr. J. 2017; 16: 25. DOI: 10.1186/s12937-017-0246-5.
 23. Thompson S. V., Hannon B. A., An R., Holscher H. D. Effects of Isolated Soluble Fiber Supplementation on Body Weight, Glycemia, and Insulinemia in Adults with Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Am. J. Clin. Nutr. 2017; 106: 1514-1528. DOI: 10.3945/ajcn.117.163246.
 24. Pal S., Khossousi A., Binns C., Dhaliwal S., Ellis V. The effect of a fibre supplement compared to a healthy diet on body composition, lipids, glucose, insulin and other metabolic syndrome risk factors in overweight and obese individuals // Br J Nutr. 2011; 105 (1): 90-100. DOI: 10.1017/S0007114510003132.
 25. Pal S., Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors // Obes Rev. 2012; 13 (11): 1034-1047. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.01020.x.
 26. Abutair A. S., Naser I. A., Hamed A. T. Soluble fibers from psyllium improve glycemic response and body weight among diabetes type 2 patients (randomized control trial) // Nutr J. 2016; 15 (1): 86. Published 2016 Oct 12. DOI: 10.1186/s12937-016-0207-4.
 27. Khossousi A., Binns C. W., Dhaliwal S. S., Pal S. The acute effects of psyllium on postprandial lipaemia and thermogenesis in overweight and obese men // Br J Nutr. 2008; 99 (5): 1068-1075. DOI: 10.1017/S0007114507864804.
 28. FDA. Control of health claims in foods // Lancet. 1998; 351: 609. DOI: 10.1016/S0140-6736 (98)21009-9.
 29. Jenkins D. J., Kendall C. W., Vuksan V., et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial // Am J Clin Nutr. 2002; 75 (5): 834-839. DOI: 10.1093/ajcn/75.5.834.
 30. Sierra M., García J. J., Fernández N., Díez M. J., Calle A. P. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients // Eur J Clin Nutr. 2002; 56 (9): 830-842. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601398.
 31. Anderson J. W., Zettwoch N., Feldman T., Tietzen-Clark J., Oeltgen P., Bishop C. W. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men // Arch Intern Med. 1988; 148 (2): 292-296.
 32. Jovanovski E., Yashpal S., Komishon A., et al. Effect of psyllium (Plantago ovata) fiber on LDL cholesterol and alternative lipid targets, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am J Clin Nutr. 2018; 108 (5): 922-932. DOI: 10.1093/ajcn/nqy115.
 33. Pal S., Khossousi A., Binns C., Dhaliwal S., Radavelli-Bagatini S. The effects of 12-week psyllium fibre supplementation or healthy diet on blood pressure and arterial stiffness in overweight and obese individuals // Br J Nutr. 2012; 107 (5): 725-734. DOI: 10.1017/S0007114511003497.
 34. Abutair A. S., Naser I. A., Hamed A. T. Soluble fibers from psyllium improve glycemic response and body weight among diabetes type 2 patients (randomized control trial) // Nutr J. 2016; 15 (1): 86. DOI: 10.1186/s12937-016-0207-4. PMID: 27733151; PMCID: PMC5062871.
 35. Alemán A. M., Quirce S., Bombín C., Sastre J. Asma relacionada con la inhalación de Plantago ovata [Asthma related to inhalation of Plantago ovata] // Med Clin (Barc). 2001; 116 (1): 20-22.
 36. Pal S., McKay J., Ho S., Jane M., Gahler R. J., Wood S. Micronutrient status of individuals with overweight and obesity following 3 months' supplementation with PolyGlycopleX (PGX®) or psyllium: a randomized controlled trial // BMC Nutr. 2022; 8 (1): 42. Published 2022 May 3. DOI: 10.1186/s40795-022-00534-7.
 37. Мукофальк® в клинической практике, DR. FALK PHARMA GmbH, 2014. [Mucofalk® in clinical practice, DR. FALK PHARMA GmbH, 2014]
 38. Huwiler V. V., Schönenberger K. A., Segesser von Brunegg A., et al. Prolonged Isolated Soluble Dietary Fibre Supplementation in Overweight and Obese Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials // Nutrients. 2022; 14 (13): 2627. Published 2022 Jun 24. DOI: 10.3390/nu14132627.
 39. Pollet A., van Craeyveld V., van de Wiele T., Verstraete W., Delcour J. A., Courtin C. M. In vitro fermentation of arabinoxylan oligosaccharides and low molecular mass arabinoxylans with different structural properties from wheat (Triticum aestivum L.) bran and psyllium (Plantago ovata Forsk) seed husk // J Agric Food Chem. 2012; 60 (4): 946-954. DOI: 10.1021/jf203820j

Сведения об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru

Малякина Элина Альбертовна, ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; golieva133@yandex.ru

Малякин Георгий Ильич, ординатор 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, стр. 2; manuljke@gmail.com

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Ellina A. Malyakina, resident of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; golieva133@yandex.ru

Grigoriy I. Malyakin, resident of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 b. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; manuljke@gmail.com

Поступила/Received 21.11.2022

Принята в печать/Accepted 23.11.2022

Множественные аутоиммунные эндокринопатии

В. В. Смирнов, ORCID: 0000-0001-8910-3767, smirnov-web@mail.ru

И. Д. Гурова, ORCID: 0000-0003-2040-0899, irina.gurova1004@gmail.com

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

Резюме. Множественные аутоиммунные эндокринопатии — группа синдромов, характеризующихся аутоиммунным поражением двух и более эндокринных желез, приводящих чаще всего к их гипофункции. Нередко эти синдромы сочетаются с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунной природы. В настоящее время выделяют 4 типа аутоиммунных полиэндокринных синдромов: ювенильный тип (1-го типа) и более часто встречающийся взрослый тип (2-го, 3-го, 4-го типа). Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение структуры гена AIRE. Классическими признаками аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа являются: хронический кандидоз кожи и слизистых, приобретенный хронический первичный гипопаратиреоз и аутоиммунная первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Кроме того, клиническими проявлениями аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа могут являться первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, сахарный диабет 1 типа. Среди неэндокринных заболеваний в течение жизни у пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа могут возникать другие аутоиммунные заболевания — алоpecia, витилиго, пернициозная анемия, синдром мальабсорбции, аутоиммунный гепатит, аномалия зубной эмали, эктодермальная дисплазия, изолированный дефицит IgA, бронхиальная астма, гломерулонефрит. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 2-го типа относят к разряду многофакторных патологий, вызванных мутацией генов и влиянием внешней среды. Выделяют два наиболее частых клинических варианта аутоиммунного полиэндокринного синдрома 2-го типа: синдром Шмидта — первичная хроническая надпочечниковая недостаточность в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом или болезнью Грейвса и синдром Карпентера — хроническая надпочечниковая недостаточность в сочетании с сахарным диабетом 1 типа. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы 3-го и 4-го типа отличаются от 2-го типа лишь комбинациями составляющих — эндокринных и неэндокринных заболеваний. В них отсутствуют хроническая первичная надпочечниковая недостаточность и хронический первичный гипопаратиреоз. Кроме того, известны редкие наследственные патологии, протекающие с полигландулярным синдромом, такие как синдром Кернса — Сейра, синдром IPEx, синдром POEMS, синдром Вольфрама и др. Диагностика аутоиммунного полиэндокринного синдрома затруднена в связи с многообразием клинической симптоматики и трудностью дифференциального диагноза. Для аутоиммунного полиэндокринного синдрома характерно присоединение новых аутоиммунных компонентов в течение длительного времени, что затрудняет диагностику варианта синдрома. При появлении аутоиммунного поражения одной эндокринной железы следует исключить другие компоненты аутоиммунного полиэндокринного синдрома на этапе латентного течения. В настоящее время действенных методов для блокирования аутоагрессии нет. Терапия многочисленных эндокринных и неэндокринных дисфункций при аутоиммунном полиэндокринном синдроме заключается в лечении отдельных его компонентов.

Ключевые слова: аутоиммунные полиэндокринные синдромы 1-го, 2-го, 3-го, 4-го типа, синдром Кернса — Сейра, синдром IPEx, синдром POEMS, синдром Вольфрама.

Для цитирования: Смирнов В. В., Гурова И. Д. Множественные аутоиммунные эндокринопатии // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 51-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.009

Autoimmune polyglandular syndromes

Vladimir V. Smirnov, ORCID: 0000-0001-8910-3767, smirnov-web@mail.ru

Irina D. Gurova, ORCID: 0000-0003-2040-0899, irina.gurova1004@gmail.com

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) are a group of syndromes characterized by autoimmune damage of two or more endocrine glands, leading most often to their hypofunction. Often these syndromes are combined with various organ-specific non-endocrine diseases of an autoimmune nature. Currently, 4 types of APS are distinguished: APS 1, APS 2, APS 3, APS 4. APS 1 is a monogenic autosomal recessive disease based on a violation of the structure of the AIRE gene. The classic signs of APS 1 are: chronic candidiasis of the skin and mucous membranes, primary hypoparathyroidism and autoimmune primary chronic adrenal insufficiency. Moreover, clinical features of APS 1 can include primary hypogonadism, primary hypothyroidism with a history of autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes. Among non-endocrine pathology, other autoimmune diseases may occur during patient's life: alopecia, vitiligo, pernicious anemia, malabsorption syndrome, autoimmune hepatitis, enamel abnormality, ectodermal dysplasia, isolated IgA deficiency, bronchial asthma, glomerulonephritis. APS 2 is a multifactorial pathology caused by mutation of genes and the influence of the environment. Two of the most common clinical

options of type 2 APS are identified: Schmidt — chronic primary adrenal insufficiency in combination with chronic autoimmune thyroiditis or Graves disease and Carpenter — chronic adrenal insufficiency syndrome in combination with type 1 diabetes. APS 3 and 4 differ from APS 2 only in combinations of components — endocrine and non-endocrine diseases. They lack chronic primary adrenal insufficiency and chronic primary hypoparathyroidism. In addition, rare genetic pathologies occurring with polyglandular syndrome are known, such as Kearns-Seir syndrome, IPEX syndrome, POEMS syndrome, Tungsten syndrome, etc. Diagnosis of APS is difficult due to the variety of clinical symptoms and the difficulty of differential diagnosis. APS is characterized by the incorporation of new autoimmune components during long period of time, which makes it difficult to diagnose a variant of the syndrome. If the autoimmune damage of an endocrine gland appears, other components of APS should be excluded at the latent stage. Currently, there are no effective methods to block auto-aggression. Therapy of numerous endocrine and non-endocrine dysfunctions in APS consists of the treatment of particular components of the syndrome.

Keywords: autoimmune polyglandular syndromes, APS 1, APS 2, APS 3, APS 4, Kearns — Sayre syndrome, IPEX syndrome, POEMS syndrome, Wolfram syndrome.

For citation: Smirnov V. V., Gurova I. D. Autoimmune polyglandular syndromes // *Lechaschi Vrach.* 2022; 12 (25): 51-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.009

Множественные аутоиммунные эндокринопатии (МАЭ) — группа синдромов, которые характеризуются аутоиммунным поражением двух и более эндокринных желез, чаще всего приводящим к их гипофункции. Нередко эти синдромы сочетаются с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунной природы. В настоящее время выделяют несколько типов аутоиммунных полиэндокринных синдромов (АПС). Для них характерно присоединение новых аутоиммунных компонентов в течение жизни, что затрудняет диагностику варианта синдрома. При появлении аутоиммунного поражения одной эндокринной железы следует исключать другие компоненты АПС на этапе латентного течения.

Патогенетические аспекты развития аутоиммунных заболеваний

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) вызывают патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены (АГ) организма. В сыворотке крови здоровых людей может обнаруживаться фоновое количество «естественных» аутоантител, которые в силу слабого родства к АГ и ограниченности эффекторных функций Т-клеток не способны вызывать повреждение здоровых тканей. В основе аутоиммунной патологии лежат только те формы иммунного ответа на собственные АГ, которые приводят к повреждению клеток, несущих аутоантиген.

Ключевая роль в патогенезе аутоиммунного повреждения принадлежит дефекту иммунной регуляции, проявляющемуся в потере толерантности к собственным АГ. В норме баланс между ауто толерантностью и аутоиммунитетом поддерживается регуляторными Т-лимфоцитами, которые супрессируют ответ иммунной системы на аутоантигены, контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию пролиферации, апоптоза и функцию Т-лимфоцитов (хелперов и эффекторных Т-клеток).

Нарушения данного баланса могут происходить как на уровне центральных органов кроветворения (костный мозг, тимус), так и на периферическом уровне (в органах-мишенях и лимфатической ткани). Аутоиммунный процесс может локализоваться в одном органе или разрастаться до системного процесса. Особенности течения АИЗ зависят от преобладания клеточного варианта иммунного ответа (цитотоксических Т-лимфоцитов) или гуморальной реакции на аутоантиген [1].

В связи с невозможностью удаления аутоантигена из организма для всех аутоиммунных заболеваний характерно длительное, хроническое течение с периодами ремиссий

и обострений. Ткани органов-мишеней инфильтрируются лимфоцитами и макрофагами. Паренхиматозные элементы погибают. В финале развивается фиброз и атрофия органов, нарушается их функция.

В патогенезе органоспецифических АИЗ участвуют гены главного комплекса гистосовместимости, расположенные на 6-й хромосоме. Эта область носит название лейкоцитарных АГ человека (HLA), так как открыта в лейкоцитах у разных людей. Система АГ HLA — большое семейство генов находится на поверхности клеток и участвует в распознавании чужеродных агентов и запуске иммунного ответа. Спектр аллелей каждого гена комплекса HLA уникален для каждого организма. Для многих из них выявлена связь с наследованием определенных HLA-генов иммуноглобулинов и антигенрас-познающего рецептора Т-лимфоцитов. От набора АГ HLA зависит предрасположенность к разным заболеваниям, в том числе и аутоиммунным.

Гены 1-го класса (локусы *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) отличаются высоким полиморфизмом. Они контролируют экспрессию трансплантационных генов. АГ этих генов в наибольшем количестве представлены на лимфоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. АГ локусов 1-го класса занимают 1% поверхности этих клеток. Они являются рецепторами для чужеродных АГ. Им принадлежит ведущая роль во взаимодействии между клеткой-эффектором и клеткой-мишенью в процессе иммунного ответа.

Гены 2-го класса (локусы *HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP*) контролируют синтез молекул HLA 2-го класса.

Гены 3-го класса кодируют молекулы врожденного иммунитета (компоненты комплемента C2, C4, фактор некроза опухоли (ФНО), лимфотоксин и др.).

Наибольшее значение в развитии органоспецифических аутоиммунных заболеваний имеют HLA классов 1 и 2.

Молекулярное генотипирование HLA позволило выявить многие подтипы аллелей, кодирующих каждую полиморфную цепь молекул гистосовместимости. Показано, что молекула DQ наиболее связана с аутоиммунными эндокринными нарушениями.

Определенную роль в развитии МАЭ взрослых имеет ряд генов, не относящихся к комплексу HLA. К таким кандидатам, предрасполагающим к аутоиммунным реакциям, относят гены *CTLA-4* и *MICA* [2].

Гены *CTLA-4* поверхностного антигена цитотоксических Т-лимфоцитов кодируют белок-рецептор CTLA-4. Он подавляет чрезмерное развитие цитотоксических Т-лимфоцитов. Низкая экспрессия этого гена предрасполагает к развитию АИЗ (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса и др.).

Ген *MICA* обеспечивает синтез белка, который экспрессируется в вилочковой железе и Т-лимфоцитах (CD8+). Выявлена

ассоциация полиморфизма генов *MICA* с сахарным диабетом 1 типа, целиакией и болезнью Аддисона.

Аутоиммунные полиэндокринные синдромы

В настоящее время выделяют четыре типа АПС: ювенильный (АПС 1) и более часто встречающийся у взрослых (АПС 2, АПС 3, АПС 4).

АПС 1 развивается вследствие моногенной мутации, АПС 2-4, напротив, являются многофакторными заболеваниями с полигенным типом наследования и носят клинический характер. АПС 3 и 4 отличаются от АПС 2 лишь комбинациями составляющих эндокринных и неэндокринных заболеваний. В них отсутствуют хроническая первичная надпочечниковая недостаточность и хронический первичный гипопаратиреоз.

АПС 1

АПС 1 — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*), кодирующего одноименный антигенпредставляющий белок. Этот ген выполняет ключевую роль в формировании центральной иммунологической толерантности [3]. Предполагается, что дефект гена *AIRE* приводит к снижению экспрессии аутоантигенов в тимусе и нарушению селекции Т-лимфоцитов, вызывая развитие аутоиммунной реакции.

В настоящее время мутации в гене *AIRE* обнаруживают у большинства пациентов с типичной картиной синдрома. Самой распространенной в российской популяции является мутация *R257* [4]. Эти мутации затрагивают области гена, которые ответственны за формирование ДНК-связывающих доменов. При семейных формах проявляются у sibсов. Отсутствует ассоциация с HLA. Мутации в гене *AIRE* вызывают мультиорганное аутоиммунное поражение с широким спектром клинических проявлений.

Классические признаки АПС 1, которые обнаруживаются у 70-100% пациентов:

- хронический кандидоз кожи и слизистых (ХККС);
- приобретенный хронический первичный гипопаратиреоз (ХПГипоПТ);
- аутоиммунная первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ПХНН, болезнь Аддисона) [5].

Заболевание обычно начинается в возрасте до 10 лет. Развитие АПС 1 происходит постепенно, в течение нескольких или даже десятков лет. Строгой последовательности возникновения компонентов синдрома не существует.

Хронический кожно-слизистый кандидоз

Чаще всего первым проявлением этого синдрома становится хронический слизисто-кожный кандидоз, который может обнаруживаться уже в грудном возрасте, но редко встречается у взрослых. Причиной заболевания являются дрожжеподобные микроорганизмы рода *Candida*.

В основе патогенеза кандидоза лежат изменение функции Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов, развитие сенсибилизации и аутоенсибилизации организма к кандидозному аллергену.

Заболевание относится к группе первичных Т-клеточных иммунодефицитов, связанных с нарушением функции интерлейкинов. Показано, что интерлейкины-22 и 17F являются основными цитокинами, оказывающими защитное действие от грибов рода *Candida* на поверхности слизистых и кожи [6].

Клиника кандидоза характеризуется поражением слизистой оболочки (СО) ротовой полости, кожи, ногтей, гениталий. На СО ротовой полости появляются белые творожистые

бляшки, которые при соскабливании кровоточат. Бляшки впоследствии возникают также на языке, деснах, миндалинах и нёбе. Воспалительный процесс может поражать красную кайму, СО и кожу губ, что вызывает жжение и боль при открывании рта и приеме пищи.

Грибковая инфекция может поражать любые участки кожного покрова, но чаще всего локализуется в подмышечных и паховых областях, ягодичных складках и межпальцевых промежутках. Процесс начинается с покраснения, небольшой отечности кожи и различных элементов сыпи (папулы, пустулы, пузырьки и эрозии). Вследствие периферического роста эрозии быстро увеличиваются и сливаются между собой, образуя обширные участки поражения. Проявлениями генитального кандидоза являются гиперемия и налет белого цвета на слизистой, жжение и зуд, особенно часто у девочек. Грибы могут поражать ногтевую пластинку на руках и ногах. Ногти деформируются и утолщаются, становятся белыми или желтыми.

Реже в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), дыхательные и мочевыводящие пути. Симптомы заболевания варьируют в зависимости от локализации. Этот клинический симптомокомплекс характерен только для АПС 1. При хроническом кожно-слизистом кандидозе требуется длительная противогрибковая терапия. Для этого используются оральные противогрибковые лекарственные средства. Препаратом выбора является флуконазол, а также местная обработка полиеновыми антимикотиками (амфотерицин В, нистатин для местного применения).

Хронический первичный гипопаратиреоз

ХПГипоПТ является вторым компонентом по частоте и развивается у 70-80% пациентов с АПС 1, чаще в первую декаду жизни.

Несмотря на аутоиммунную природу и средний возраст манифестации 5 лет, клинические симптомы гипопаратиреоза при АПС 1 описаны и у младенцев, что вызывает трудности в диагностике данного синдрома.

Клинические проявления ХПГипоПТ обусловлены снижением уровня ионизированного кальция, вызывающего повышение нервной и мышечной возбудимости. Симптомы ХПГипоПТ могут варьировать от достаточно легких проявлений, таких как чувство онемения, скованности мышц, похолодание конечностей, дрожь и покалывание в кистях, пальцах, мимических мышцах, до тяжелых мышечных спазмов, тетании и генерализованных судорог [7].

При тетании мышц нижних конечностей превалирует тонус разгибателей и подошвенных сгибателей. Судороги мышц лицевой мускулатуры характеризуются сжатием челюстей, опусканием углов рта, сдвинутыми бровями, полуопущенными веками («сардоническая улыбка» или «рыбий рот»). При сокращении межреберных мышц и диафрагмы появляются боли в грудной клетке, расстройство дыхания. Повышенную нервно-рефлекторную возбудимость во внеприступном периоде можно выявить путем тестирования на симптомы Хвостека, Труссо, Вейса и Шлезингера.

Лечение гипопаратиреоза проводится по тем же принципам, что и при гипопаратиреозе другой этиологии.

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

ПХНН в большинстве случаев длительное время протекает в латентной форме и у большинства пациентов манифестирует в течение второго десятилетия жизни острой надпочечниковой недостаточностью, но может проявиться и после 20 лет. Маркером аутоиммунного процесса в ткани надпочечников является обнаружение аутоантител к 21-гидроксилазе [8].

В патогенезе ПХНН основное значение имеют выраженная гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия, гипоксия и снижение анаболизма мышечных белков из-за дефицита глюкокортикоидов. Одними из первых симптомов, на которые больные обращают внимание, являются вялость и мышечная слабость. Они непостоянны, но со временем нарастают, особенно в вечернее время или в связи с интеркуррентными заболеваниями, оперативными вмешательствами, психическими стрессами. Больные теряют в весе, что связано с отсутствием аппетита, тошнотой, рвотой, диареей. Данные симптомы вызваны дефицитом альдостерона, снижением содержания соляной кислоты и пепсина в желудке. В связи с дефицитом натрия у некоторых больных возникает постоянная потребность в соленых продуктах. Систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) снижаются, что клинически проявляется головокружением и обмороками.

Одним из первых важных симптомов заболевания является гиперпигментация кожи и слизистых. Угрожающим жизни больных с ПХНН является развитие острой надпочечниковой недостаточности. Это состояние может возникнуть даже после многолетнего субклинического течения ПХНН из-за острой инфекции, нервного срыва, травмы, операции. Ведущими клиническими симптомами криза являются глубокое снижение АД, пульс слабого наполнения, глухие тоны сердца, бледные слизистые, периферический акроцианоз, профузный пот, холодные конечности, гипотермия. При ПХНН проводится пожизненная заместительная терапия глюко- и/или минералокортикоидными препаратами, которые поддерживают жизненно важные функции, обеспечивая адаптацию организма к стрессовым воздействиям внешней среды и сохранение водно-солевого баланса.

Другие аутоиммунные эндокринные заболевания при АПС 1

Классической триаде АПС 1 могут сопутствовать первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, сахарный диабет (СД) 1 типа и др.

Гипогонадизм

Самой частой эндокринной недостаточностью после основных компонентов является недостаточность яичников, которая развивается у двух женщин из трех до 30 лет. Первичный гипогонадизм может развиваться еще до наступления пубертата, тогда это требует назначения терапии эстрогенами для инициации и становления пубертата. В большинстве случаев преждевременное истощение яичников формируется уже после наступления менархе [9].

Тестикулярная недостаточность и гипогонадизм у мужчин развиваются гораздо реже и в более позднем возрасте.

Сахарный диабет

СД 1 типа является одним из типичных малых компонентов АПС 1, частота которого при данном синдроме, по данным разных авторов, колеблется от 2,5% до 18% [10]. При СД 1 типа диагностируются антитела (АТ) к клеткам островков Лангерганса (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе-65 (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2) и транспортеру цинка 8 (ZnT8). У части больных СД прогрессирует медленно, секреция инсулина длительно остается нормальной. Требуется постоянный контроль за состоянием углеводного обмена.

Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунное поражение щитовидной железы в большинстве случаев сопровождается снижением функции, и очень редко наблюдается гипертиреоз. Гипотиреоз чаще проявляется в подростковом и взрослом возрасте, сопровождается высоким титром аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО).

Признаки гипертиреоза описаны у пациентов с АПС 1, но как стадия аутоиммунного тиреоидита (хашитоксикоз).

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм в исходе аутоиммунного гипопозита развивается достаточно редко и описан в единичных случаях. Есть попытки определить специфические аутоантитела к антигенам гипофиза. Наблюдается взаимосвязь между наличием аутоантител к антигену TDRD6 (tudor domain containing protein 6) и гипопитуитаризмом [11].

Аутоиммунные неэндокринные заболевания при АПС 1

К списку неэндокринных заболеваний в течение жизни могут присоединяться другие АИЗ — алоpecia, витилиго, пернициозная анемия, синдром мальабсорбции, аутоиммунный гепатит (АИГ), аномалия зубной эмали, эктодермальная дисплазия, изолированный дефицит IgA, бронхиальная астма, гломерулонефрит [5].

Очаговая (гнездная) алоpecia является одним из самых частых компонентов АПС 1 и встречается у 25-40% пациентов. Первые очаги могут появляться в разном возрасте (от двух до сорока лет). Местные проявления отличаются по своей выраженности — от единичных очагов до тотальной алоpecia с выпадением ресниц и бровей.

Аутоиммунная энтеропатия (мальабсорбция) у пациентов с АПС 1 проявляется не только хронической диареей, но и хронической обстипацией. Явления энтеропатии развиваются у 25-30% пациентов. Одним из проявлений АПС 1 является B_{12} -дефицитная анемия, которая встречается у 10-12% пациентов. В большинстве случаев при B_{12} -дефицитной анемии выявляется также атрофический гастрит. Аутоиммунный гепатит в общей популяции является достаточно редким заболеванием печени. АИГ при АПС 1 выделяют в отдельную группу, не относящуюся ни к АИГ-1, ни к АИГ-2 [12].

Появление вышеуказанных заболеваний при АПС 1 может растягиваться на многие годы, вызывая трудности диагностики. Для постановки диагноза достаточно двух из трех компонентов клинической триады, а если у пациента имеется родственник первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1, то для диагноза достаточно и одного компонента.

При планировании семьи пациентам могут быть рекомендованы консультация генетика и исследование мутаций гена *AIRE* для минимизации риска рождения ребенка с такой тяжелой патологией. Пациенты с диагностированным АПС 1 нуждаются в динамическом наблюдении у эндокринолога не только для подбора адекватной заместительной терапии, но и для раннего своевременного выявления новых компонентов.

АПС 2

АПС 2 диагностируется у взрослых чаще в возрасте 20-40 лет. У детей описаны лишь единичные случаи [13]. АПС 2 относят к разряду многофакторных патологий, вызванных мутацией генов и влияниями внешней среды. Этот вариант синдрома может носить семейный характер, но встречается и самостоятельно. На генетическую предрасположенность к АПС 2 указывает полигенный тип наследования. Ведущую роль играет экспрессия аллелей генов *HLA II* класса (*DR3*, *DR4*), генов *HLA I* класса (*B8*), а также не относящегося к комплексу *HLA* гена *CTLA-4*, снижение активности которого предрасполагает к развитию АИЗ. В состав АПС 2 входят ПХНН, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), СД 1 типа. Последние две составляющих синдрома присоединяются позже (в среднем через 7 лет).

В крови большинства пациентов с ПХНН обнаруживаются АТ к ферменту 21-гидроксилазе (P450c21) [14]. В 50% случаев у родственников пациентов с АИТ обнаруживаются циркулиру-

ющие АТ к щитовидной железе (повышение уровня АТ-ТПО или АТ к тиреоглобулину, ТГ). Кроме того, наблюдается сочетание АИТ у одного и того же пациента или в пределах одной семьи с другими АИЗ — СД 1 типа, витилиго, пернициозной анемией, хроническим АИГ, ревматоидным артритом и др. Эти аутоиммунные проявления могут предшествовать эндокринной патологии или присоединяться в дальнейшем [15].

Гистологическая картина характеризуется лимфоцитарной и плазмочитарной инфильтрацией, онкоцитарной трансформацией тироцитов (образование клеток Гюртле — Ашкенази), разрушением фолликулов и пролиферацией соединительной ткани, которая замещает нормальную структуру щитовидной железы.

Довольно редко АИТ может манифестировать транзиторной тиреотоксической фазой (хашитоксикоз), источником которой может быть как деструкция щитовидной железы, так и ее стимуляция за счет транзиторной выработки стимулирующих АТ к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ).

Выделяют два наиболее частых клинических варианта АПС 2: синдром Шмидта (ХПНН в сочетании с хроническим АИТ или болезнью Грейвса) и синдром Карпентера (ПХНН в сочетании с СД 1 типа). У этих пациентов обнаруживают аутоантитела к ТПО, ТГ, АТ-рТТГ или ICA, IAA, GAD65, IA-2 [16].

Для многих нарушений, составляющий этот синдром, характерны длительный продромальный период и ассоциация с синтезом аутоантител до возникновения клинических проявлений АПС. АТ могут обнаруживаться у родственников больных и в отсутствие клинических проявлений заболевания. У пациентов с АПС 1 и 2 важным компонентом является ПХНН, которая может встречаться и в изолированном виде.

Прогноз развития аутоиммунной ПХНН, а также проведение дифференциальной диагностики между иммунными и неиммунными формами возможны при помощи обнаружения АТ к ферменту стероидогенеза в надпочечниках — 21-гидроксилазе.

АПС3

АПС 3 — это первичное поражение сразу нескольких периферических эндокринных желез помимо ПХНН и ХПГипопТ. Выделяют три подтипа (АВС) этого синдрома, в каждом из которых встречается какое-либо АИЗ щитовидной железы в сочетании с другими аутоиммунными эндокринными и неэндокринными патологиями.

Заболевание встречается у взрослых, при этом выявляются АТ к ткани щитовидной железы. В настоящий момент описано множество генетических вариантов, имеющих отношение к развитию АИЗ щитовидной железы [17].

Риск АПС 3 высок при наличии генетических маркеров — гаплотипов HLAII-комплекса (*DR3-DQB1-0201*). Предрасположенность к развитию аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии в рамках этого синдрома связывают в первую очередь с наличием гаплотипа *DQA1*0501* [18].

Подтип 3А включает СД 1 типа (аутоиммунный инсулит), болезнь Хирата, гипергонадотропный гипогонадизм, лимфоцитарный гипопизит. Это наиболее частая комбинация заболеваний. Подтип 3В представлен хроническим гастритом, пернициозной анемией и др., а подтип 3С — витилиго, алопецией, миастенией и др.

АПС 4

К АПС 4 относят полиэндокринопатии, которые не соответствуют критериям АПС 1, 2 и 3 (для 1-го типа — кандидоз, гипопаратиреоз; 2-го типа — ПХНН, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1 типа; 3-го типа — аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1 типа).

АПС 4 включает ПХНН в сочетании с одним или несколькими АИЗ (гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, миастения, алопеция, витилиго и др.) [16].

Манифестация АПС редко происходит с одновременного появления двух и более АИЗ. У этой группы пациентов важно прогнозирование возникновения других аутоиммунных эндокринных и неэндокринных заболеваний. Первичный гипотиреоз является наиболее распространенным аутоиммунным эндокринным заболеванием в структуре АПС 2-4.

В настоящее время выделяют латентный тип АПС, отличительной чертой которого является наличие одного эндокринного АИЗ в сочетании с аутоантителами к другим органам, но без нарушения их функции. Латентные формы данного заболевания встречаются в популяции гораздо чаще [19].

Диагностика этого варианта основывается на исследовании генетических маркеров АПС (гаплотипов системы HLA I и II классов, мутации генов *CTLA-4* и *PTPN22*), органных АТ к тканям поджелудочной (ICA, IAA, GAD, IA2) и щитовидной железы (АТ к ТПО, АТ к ТГ, АТ к рецептору ТТГ), надпочечникам (21-гидроксилазе) и аутоантител к неэндокринным органам с определением их остаточной функции. Это возможно только путем динамического скрининга на специфичные АТ, характерные для АПС [20].

Редкие аутоиммунные синдромы, сопровождающиеся полигландулярной недостаточностью

Синдром Кернса — Сейра

Это митохондриальное заболевание, манифестирующее в возрасте от 4 до 18 лет. При молекулярно-генетических исследованиях были обнаружены делеции митохондриальной ДНК. Большинство случаев заболевания носит спорадический характер [21]. Клинически проявляется офтальмоплегией, которая сочетается с двусторонним симметричным частичным птозом. Слабость мимических мышц придает лицу маскообразное выражение. Вялость мышц гортани и глотки нарушает тембр голоса, вызывает поперхивание при еде.

Возможно развитие нейросенсорной глухоты, мозжечковой атаксии с интенционным тремором, нистагмом, гиперкинетического синдрома, костно-суставных деформаций. У больных встречается нарушение психических функций, выраженное в различной степени. Эндокринные расстройства разнообразны: СД, гипогонадизм, гинекомастия, ХПГипопТ, гипопитуитаризм, первичная надпочечниковая недостаточность. Частым симптомом, особенно при дебюте заболевания в раннем детском возрасте, является низкорослость [15].

Гистохимические и ультраструктурные изменения миофибрилл в виде феномена рваных красных волокон (RRF) являются важным критерием митохондриальной патологии. Кроме того, были выявлены аутоантитела к передней доле гипофиза и скелетным мышцам [22].

Синдром IPEX

Это редкое X-сцепленное рецессивное заболевание иммунной системы, вызванное мутацией гена *IPEX3*. Болеют мальчики. Чаще пациенты погибают в течение первого года жизни, но известны случаи диагностики данного синдрома в более позднем возрасте с успешным лечением.

Из-за генетического дефекта нарушается синтез белка FOXP3, являющегося транскрипторным регуляторным фактором для созревания CD4+ и CD25+ Т-лимфоцитов. Это ведет к бесконтрольной пролиферации CD4+ Т-лимфоцитов и развитию аутоиммунных реакций [23].

Основными проявлениями синдрома являются иммунодефицит, энтеропатия, экзема и эндокринные нарушения (СД 1 типа, АИТ). Имеются данные о выявлении у пациентов с синдромом IPEx гемолитической анемии, тромбоцитопении, мембранозного гломерулонефрита, интерстициального нефрита, аутоиммунного гепатита. Большинство пациентов с IPEx имеют аутоантитела к гармонину и виллину — белкам, участвующим в прикреплении кишечных ворсин, а также АТ к глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, транспортеру цинка, тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

У детей с клинической картиной синдрома IPEx, высоким уровнем IgE, сниженным количеством Т-регуляторных клеток следует проводить секвенирование гена *FOXP3* с целью выявления его дефектов для подтверждения диагноза.

Синдром POEMS

Синдром POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes), или синдром Кроу — Фуказе, — редкое мультисистемное паранеопластическое заболевание, связанное с дискразией плазматических клеток. В большинстве случаев POEMS-синдром ассоциирован с парапротеинемиями (макроглобулинемией Вальденстрема, моноклональными гаммапатиями). Выявляется у пациентов 40–60 лет.

Этиологический фактор остается неизвестным. Считается, что определенную роль в патогенезе заболевания играют провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1 β и ИЛ-6) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Эти цитокины стимулируют образование VEGF, которые вызывают быстрое и обратимое увеличение проницаемости сосудов.

VEGF влияет на ангиогенез, что предположительно приводит к органомегалии, отечному синдрому. Считается, что полинейропатии связаны с отложением иммунных комплексов в *vasa nervorum* и эпинеурии, разрушающих миелин. АТ к эндокринным железам пока не обнаружены. Вероятной причиной эндокринных нарушений является ингибирующее воздействие цитокинов.

Данный синдром включает в себя прогрессирующую сенсомоторную полинейропатию, которая является ведущим симптомом, гепато- и спленомегалию, лимфаденопатию, гиперпигментацию кожи, гемангиомы, гипертрихоз, остеосклероз, отечный синдром и полицитемию.

Эндокринопатия является недостаточно изученным признаком POEMS-синдрома. Чаще всего у таких больных обнаруживают СД, гипогонадизм, гипотиреоз. Описаны случаи, когда дебют POEMS-синдрома начинался с надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза и гипогонадизма [24]. Важными диагностическими критериями при подозрении на синдром POEMS являются повышение уровня М-протеина и VEGF. В лечении используют лучевую терапию, цитостатики, иммуномодуляторы, моноклональные антитела к VEGF, а также аутотрансплантацию стволовых клеток периферической крови.

Синдром Вольфрама

Синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром) — редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, проявляющееся в детском возрасте и сочетающее в себе несahарный и сахарный диабет, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную тугоухость.

Заболевание связано с мутацией гена *WFS1*, расположенного на коротком плече 4-й хромосомы, который кодирует трансмембранный белок вольфрамин (локус 4p16.1.116). Вольфрамин расположен в эндоплазматическом ретикулу-ме нейроэндокринной и нейрональной ткани и участвует в регуляции уровня кальция. При дезорганизации функции

вольфрамина происходит поломка внутриклеточного обмена кальция — клетки погибают [25].

Синдром Вольфрама — медленно прогрессирующее заболевание. Клиническая картина синдрома разнообразна. Чаще к 10 годам развиваются СД и атрофия зрительного нерва, до 20 лет — несahарный диабет и нейросенсорная тугоухость, после 30 лет — атония мочевых путей, неврологические и психические расстройства, изменения моторики ЖКТ.

Встречается неполная (ассоциация СД и атрофии зрительного нерва у детей) и полная (все компоненты синдрома у взрослых) формы синдрома Вольфрама. Сообщается и о других эндокринопатиях со сниженной функцией (АКТГ и гормона роста).

Резистентность к инсулину типа В

Инсулинорезистентность типа В (акантокератодермия) — редкое заболевание, связанное с наличием АТ к рецептору инсулина и инсулину. Подобные АТ выявляли у больных с системной красной волчанкой, витилиго, алопецией, АИТ.

Для преодоления инсулинорезистентности приходится вводить чрезвычайно высокие дозы инсулина. Несмотря на гипергликемию кетоацидоз встречается редко. Как и другие аутоиммунные расстройства, это состояние чаще встречается у женщин. Средний возраст начала заболевания — 40 лет, но зарегистрированы дебюты и в детском возрасте [26].

Заболевание может протекать по-разному: в виде стойкой гипергликемии, не поддающейся лечению инсулином, либо заканчиваться спонтанной ремиссией от нескольких месяцев до нескольких лет. Наиболее распространенным местом черного акантоза являются подмышечные впадины, но изменения могут наблюдаться и в сгибательных зонах задней части шеи, в паху, над тыльными поверхностями пальцев, во рту, вокруг ареол молочных желез. В процессе заболевания развивается папиллярная гипертрофия, гиперкератоз, увеличение количества меланоцитов в эпидермисе.

Болезнь Хирата (синдром инсулинорезистентности)

Характерными клиническими признаками синдрома являются спонтанные гипогликемии, сопровождающиеся повышенным уровнем инсулина, наличием аутоантител к инсулину при отсутствии предшествующего использования экзогенного инсулина.

Заболевание характерно для лиц преимущественно 60–69-летнего возраста, чаще встречается у женщин, а у детей — крайне редко. Ассоциируется с генами *HLA-DR4* (в основном с *DRB1*0406*, реже — с *DQA1*0301*, *DQB1*0302*, *DRB1*0403*, *DRB1*0407*), которые чаще встречаются у японцев и корейцев.

При лабораторном обследовании на фоне гипогликемий отмечаются крайне высокие значения иммунореактивного инсулина при значимом, но не столь выраженном повышении С-пептида.

В большинстве случаев в начале заболевания предшествует прием лекарственных препаратов, имеющих в своей структуре SH-группу, за 2–6 недель до манифестации: метимазол (тиамазол), глутатион, каптоприл, α -липоевая кислота (тиоктаид), имипенем, пенициллин G. Лекарства с SH-группой способствуют диссоциации дисульфидных мостиков в молекуле инсулина, открывая альфа-цепь антигенпредставляющим клеткам, что приводит к стимуляции Т-клеток.

Болезнь Хирата часто сочетается с другими АИЗ, такими как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка. Считается, что синдром инсулинорезистентности на фоне болезни Грейвса обусловлен приемом антигипертиреоидных препаратов (метимазол).

Предполагаемый механизм развития гипогликемий: после приема пищи поджелудочная железа секретирует инсулин, большая часть которого связывается АТ; это проявляется типичными постпрандиальными гипергликемиями, которые приводят к гиперсекреции инсулина. Через некоторое время инсулин диссоциирует из комплекса с аутоантителами, что обуславливает значительное повышение уровня активного инсулина в плазме и развитие гипогликемии.

Болезнь Хирата обычно имеет благоприятный исход: в большинстве случаев через 1-3 месяца с момента манифестации происходит спонтанная ремиссия заболевания. Наиболее важным мероприятием в лечении является отмена препарата, спровоцировавшего синдром. Пациентам показана диета с частыми дробными приемами пищи, потребление сложных углеводов и ограничение легкоусвояемых. Если несмотря на это гипогликемии сохраняются, используют медикаментозную терапию — глюкокортикоиды или иммуносупрессанты (азатиоприн, 6-меркаптопурин). Высокоэффективным методом лечения является также плазмаферез [27].

Опухоли вилочковой железы

Заболевания, ассоциированные с тимоматами, схожи с таковыми при АПС 2. У пациентов с тимоматами выявляются *myasthenia gravis*, аплазия эритроцитов, гипоглобулинемия, АИЗ щитовидной железы, надпочечниковая недостаточность, слизисто-кожный кандидоз. Предполагают, что нарушения экспрессии гена *AIRE* и периферических АГ могут частично объяснить развитие аутоиммунных реакций у данных пациентов [28].

Хромосомные нарушения

У детей с синдромом Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) повышен риск развития полиэндокринопатии, в частности, СД 1 типа, гипотиреоза, целиакии. При синдроме Шерешевского — Тернера относительный риск развития эндокринных заболеваний выше в 4,9 раза, в том числе риск развития АИТ выше в 16 раз, СД 1 типа — в 11 раз, 2 типа — в 4 раза [29]. Следует регулярно проводить скрининг у этих больных на наличие АИЗ.

Заключение

Диагностика АПС имеет сложности в связи с многообразием клинической симптоматики. Для этого синдрома характерно присоединение новых аутоиммунных компонентов в течение жизни, что затрудняет постановку варианта заболевания. При появлении аутоиммунного поражения одной эндокринной железы следует исключить другие компоненты АПС на этапе латентного течения.

Исследование аутоантител, обладающих высокой специфичностью к определенному органу, следует применять для скрининга пациентов с высоким риском аутоиммунных заболеваний. Это антитела к 21-гидроксилазе, ТПО, тиреоглобулину и АТ-рТТГ, к β-клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе-65, инсулину и тирозинфосфатазе, париетальным клеткам желудка (РСА), внутреннему фактору Кастла, эндомизину (EmA-IgA), тканевой трансглутаминазе (tTGA) [8].

В настоящее время действенных методов для блокирования аутоагрессии нет. Терапия многочисленных эндокринных и неэндокринных дисфункций при АПС заключается в лечении отдельных компонентов синдрома [30]. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Быковская С. Н., Карасев А. В., Лохонина А. В., Клейменова Е. Б. Анализ Т-регуляторных клеток CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ при аутоиммунных заболеваниях. Молекулярная медицина. 2013; (3): 20-28. [Bykovskaya S. N., Karasev A. V., Lokhonina A. V., Kleimenova E. B. CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T Regulatory cell analysis in autoimmune diseases. Molecular medicine. 2013; (3): 20-28. (In Russ.)]
2. Villano M. J., Huber A. K., Greenberg D. A., Golden B. K., et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families // J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (4): 1458-1466. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2193>.
3. Oftedal B. E., Hellesnes A., Erichsen M. M., et al. Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ Specific Autoimmune Diseases // Immunity. 2015; 42 (6): 1185-1196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.021>.
4. Созаева Л. С., Зильберман Л. И., Светлова Г. Н. и др. Клинические и иммунологические особенности сахарного диабета у пациентов с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1 типа в России // Сахарный диабет. 2018; 21 (1): 48-57. <https://doi.org/10.14341/DM9347>. [Sozaeva L. S., Zilberman L. I., Svetlova G. N., et al. Clinical and immunological characteristics of diabetes mellitus in patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russia // Diabetes mellitus. 2018; 21 (1): 48-57. (In Russ.)]
5. Орлова Е. М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз: Дис. док. мед. наук. М., 2017. Доступно по: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/apeced_super_disser_-_final.pdf. [Orlova E. M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1: clinical variations, genetic bases, immunological markers, treatment and prognosis. [dissertation] Moscow, 2017. (In Russ). Available from: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/apeced_super_disser_-_final.pdf.]
6. Okada S., Puel A., Casanova J. L., Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity // Clin. Transl. Immunology. 2016; 5 (12): e114. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.71>.
7. Hadker N., Egan J., Sanders J., et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study // Endocr. Pract. 2014; 20 (7): 671-679. <https://doi.org/10.4158/ep13328.or>.
8. Созаева Л. С., Маказан Н. В., Никанкина Л. В. и др. Определение аутоантител к 21-гидроксилазе в диагностике первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности // Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (6): 466-473. <https://doi.org/10.14341/probl12106>. [Sozaeva L. S., Makazan N. V., Nikankina L. V., et al. Assessment of autoantibodies against 21-hydroxylase in the diagnosis of primary autoimmune adrenal insufficiency // Problems of Endocrinology. 2019; 65 (6): 466-473. <https://doi.org/10.14341/probl12106>. (In Russ.)]
9. Maclaren N., Chen Q. Y., Kukreja A., et al. Autoimmune hypogonadism as part of an autoimmune polyglandular syndrome // J Soc Gynecol Investig. 2001; 8 (1 Suppl Proceedings): S52-54. [https://doi.org/10.1016/s1071-5576\(00\)00109-x](https://doi.org/10.1016/s1071-5576(00)00109-x).
10. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91 (8): 2843-2850. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2611>.
11. Bensing S., Fetisov S. O., Mulder J., et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 949-954.
12. Balitzer D., Shafizadeh N., Peters M. G., et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria // Mod Pathol. 2017 Jan 20. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267>.

13. Chen Q. Y., Kukreya A., Maclaren N. K. The autoimmune polyglandular syndromes. In: Endocrinology 4th Edition. De Groot L. J., Jameson J. L (Eds.) W.B. Saunders Company. Philadelphia. Chapter 41. 2001. Pp. 587-599.
14. Husebye E. S., Allolio B., Arlt W., et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency // J Intern Med. 2014; 275: 104-115.
15. Национальное руководство под редакцией академика РАН И. И. Дедова, академика РАН Г. А. Мельниченко. 2-е издание. М., 2020.
[National guide edited by academician of the Russian Academy of Sciences I. I. Dedov, academician of the Russian Academy of Sciences G. A. Melnichenko, 2nd edition. Moscow, 2020. (In Russ.)]
16. Ларина А. А., Трошина Е. А., Иванова О. Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. 2014; 60 (3): 43-52. <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>.
[Larina A. A., Troshina E. A., Ivanova O. N. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria // Problems of Endocrinology. 2014; 60 (3): 43-52. <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>. (In Russ.)]
17. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Clinical Immunology and Allergy // Acta Bio Medica. 2003; 74 (1): 9-33.
18. Villano M. J., Huber A. K., Greenberg D. A., et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families // J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (4): 1458-1466. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2193>.
19. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? // Clin Exp Immunol. 2004; 137 (2): 225-233. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x>.
20. Ларина А. А., Трошина Е. А. Латентные формы аутоиммунного полиглангулярного синдрома взрослых: особенности диагностики и ведения пациентов // Терапевтический архив. 2014; 10 (86): 73-76.
[Larina A. A., Troshina E. A. Latent forms of adult-onset autoimmune polyglandular syndrome: Diagnosis and management of patients // Terapevticheskii arkhiv. 2014; 10 (86): 73-76. (In Russ.)]
21. Shemesh A., Margolin E. Kearns Sayre Syndrome, 2018. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493966/>.
22. Husebye E. S., Perheentupa J., Rautema R., Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I // J Intern Med. 2009; 265 (5): 514-29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x12>.
23. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options // Genes (Basel). 2021; 12 (3): 323. <https://doi.org/10.3390/genes12030323>.
24. Li H., Huang Y., Li Y., et al. Endocrine manifestations in POEMS syndrome: a case report and literature review // BMC Endocr Disord. 2019; 19 (1): 33. <https://doi.org/10.1186/s1290201903556>.
25. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Прокофьев С. А. и др. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; (1): 81-85. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.115>.
[Peterkova V. A., Kuraeva T. L., Prokof'ev S. A., et al. Molecular genetics and clinical aspects of monogenic diabetes mellitus. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2012; (1): 81-85. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.115>. (In Russ.)]
26. Malek R., Chong A. Y., Lupsa B. C., et al. Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 3641-3647. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0167>.
27. Кузнецова Е. С., Пилипенко О. В., Меликян М. А. Синдром аутоиммунитета к инсулину — редкая причина развития гипогликемического синдрома. Клинический случай синдрома в педиатрической практике // Проблемы Эндокринологии. 2017; 63 (3): 189-194. <https://doi.org/10.14341/probl2017633189-194>.
[Kuznetsova E. S., Pilipenko O. V., Melikyan M. A. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycemia. The case report of the syndrome in pediatric practice // Problems of Endocrinology. 2017; 63 (3): 189-194. <https://doi.org/10.14341/probl2017633189-194>. (In Russ.)]
28. Cheng M. H., Fan U., Grewal N., et al. Acquired autoimmune polyglandular syndrome, thymoma and an AIRE defect // N. Eng. J. Med. 2010; 362: 764-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0909510>.
29. Swerdlow A. J., Hermon C., Jacobs P. A., et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study // Ann Hum Genet. 2001; 65 (part 2): 177-188. <https://doi.org/10.1017/S0003480001008569>.
30. Левкина М. В., Бондаренко Е. А., Шилова Л. Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы // Лекарственный вестник. 2018; 12 (2): 41-45.
[Levkina M. V., Bondarenko E. A., Shilova L. N. Autoimmune polyglandular syndromes // Drug Vestnik. 2018; 14 (2): 41-45. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Смирнов Владимир Васильевич, д.м.н., профессор
кафедры педиатрии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; smirnov-web@mail.ru

Гурова Ирина Дмитриевна, студентка лечебного факультета
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; irina.gurova1004@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Smirnov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics of the Faculty of Medicine at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation;
1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; smirnov-web@mail.ru

Irina D. Gurova, student of the Faculty of Medicine at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation;
1 Ostrovityanova str., Russia; irina.gurova1004@gmail.com

Поступила/Received 14.06.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022

Мультипрофессиональный подход к диагностике нарушений в системе коагуляции у детей с различной патологией

О. Б. Гордеева^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8311-9506, obr@yandex.ru

М. С. Карасева¹, ORCID: 0000-0002-9883-0445, mariakuzubova12@mail.ru

Д. Е. Лаврецкий¹, ORCID: 0000-0002-8209-632x, dldl1995@mail.ru

М. А. Бабайкина¹, ORCID: 0000-0001-9510-5515, mbabaykina@gmail.com

Н. Д. Вашакмадзе^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8320-2027, nato-nato@yandex.ru

М. А. Солошенко¹, ORCID: 0000-0002-6150-0880, margosoloshenko@mail.ru

Г. В. Ревуненков¹, ORCID: 0000-0001-7834-213X, rgv07@mail.ru

Э. А. Абашидзе¹, ORCID: 0000-0002-5366-89x, 2803abashidze@mail.ru

М. В. Егорова¹, ORCID: 0000-0001-9805-1938, asegor@rambler.ru

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

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

Резюме. Весьма актуальной проблемой в педиатрии является проблема нарушений функционирования в системе гемостаза, особенно в ее противосвертывающей системе. Дефицит факторов системы фибринолиза и противосвертывающей системы повышает риск развития тромбозов. У детей на фоне хронической патологии, с синдромами заболеваний нервной, сердечно-сосудистой систем, а также у пациентов с наследственными генетическими заболеваниями при дефиците факторов противосвертывающей системы (врожденного или приобретенного генеза) отмечаются эпизоды тромботических событий. Тромбоз у детей с генетически обусловленными тромбофилиями чаще возникает при воздействии дополнительных факторов риска. В раннем неонатальном периоде дефицит антикоагулянтных факторов проявляется в виде фульминантной пурпуры с последующим развитием некрозов кожи. Генетический фактор в развитии тромбофилий приводит к недостатку или дефекту факторов свертывания крови, рецепторов тромбоцитов либо проявляется в виде наследственной предрасположенности. Проводимый в настоящее время скрининг системы гемостаза не обеспечивает должным образом выявление причин тромбоза. Развитие тромботических осложнений у детей является мультифакториальным патологическим состоянием и требует мультидисциплинарного подхода к диагностическим и лечебным мероприятиям. Проблема своевременной диагностики дефицита естественных антикоагулянтов носит социально значимый характер. В настоящее время регулярно пересматриваются международные консенсусы и национальные протоколы лечения и профилактики венозного тромбэмболизма. В представленном исследовании проводилась оценка системы естественных антикоагулянтов у детей с различной патологией. В исследование были включены 33 пациента с подтвержденными диагнозами (кардиоваскулярная патология, синдромы заболеваний нервной системы, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, наследственный моногенный синдром). Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости полиморфизмов в генах коагуляции (у трети детей с различными заболеваниями в исследовании), у части пациентов определено снижение активности протеинов С и S (от 12% до 36%), что подтверждает необходимость проведения представленной диагностики для прогноза состояния и оценки гемостаза у детей.

Ключевые слова: гемостаз, протеин С, протеин S, факторы, полиморфизмы, гены, фактор Виллебранда, дети, мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Гордеева О. Б., Карасева М. С., Лаврецкий Д. Е., Бабайкина М. А., Вашакмадзе Н. Д., Солошенко М. А., Ревуненков Г. В., Абашидзе Э. А., Егорова М. В. Мультипрофессиональный подход к диагностике нарушений в системе коагуляции у детей с различной патологией // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 59-66. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.010

Multidisciplinary approach to the diagnosis of disorders of coagulation system in children with various pathologies

Olga B. Gordeeva^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8311-9506, obr@yandex.ru

Maria S. Karaseva¹, ORCID: 0000-0002-9883-0445, mariakuzubova12@mail.ru

Daniil E. Lavretsky¹, ORCID: 0000-0002-8209-632x, dld1995@mail.ru

Marina A. Babaykina¹, ORCID: 0000-0001-9510-5515, mbabaykina@gmail.com

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8320-2027, nato-nato@yandex.ru

Margarita A. Soloshenko¹, ORCID: 0000-0002-6150-0880, margosoloshenko@mail.ru

Grigory V. Revunenkov¹, ORCID: 0000-0001-7834-213X, rgv07@mail.ru

Eka A. Abashidze¹, ORCID: 0000-0002-5366-89x, 2803abashidze@mail.ru

Marina V. Egorova¹, ORCID: 0000-0001-9805-1938, asegor@rambler.ru

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia

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

Abstract. A significant problem in pediatrics is the hemostasis dysfunction, especially its anticoagulant system. The deficiency of fibrinolysis factors and the anticoagulant system increases the risk of thrombosis. Children with chronic diseases, such as cardiovascular, nervous systems, in patients with hereditary genetic diseases with a deficiency of anticoagulant factors (congenital or acquired), may have episodes of thrombotic events. Thrombosis in children with genetically determined thrombophilia often occurs in the context of risk factors. In the early neonatal period, the deficiency of anticoagulant factors manifests as the form of fulminant purpura, followed by the development of skin necrosis. The genetic factor plays one of the most important reason in the thrombophilia development, which leads to a deficiency or defect in blood coagulation factors, platelet receptors, or manifests itself in the form of a hereditary predisposition. The current screening of hemostasis does not properly identify the causes of thrombosis. The development of thrombotic complications in children is a multifactorial pathological condition and requires multidisciplinary approach in diagnostic and therapeutic measures. The problem of correct in time diagnostics has the socially significant nature. Currently, international consensus and national protocols for the treatment and prevention of venous thromboembolism are regularly reviewing. In the study, the system of natural anticoagulants was evaluated in children with various pathologies. The study included 33 patients with confirmed diagnoses, including cardiovascular pathology, syndromes of nervous diseases, undifferentiated connective tissue dysplasia, hereditary monogenic syndrome. The results obtained indicate a high frequency of occurrence of polymorphisms in coagulation genes (in a third of children with various diseases in the study), in some children a decrease in the activity of natural anticoagulants (NAC) proteins (S, C) (from 12 to 15%) was determined, which confirms the need for the presented diagnostics to predict the condition and assess hemostasis in children.

Keywords: hemostasis, protein C, protein S, factors, polymorphisms, genes, von Willebrand factor, children, multidisciplinary approach.

For citation: Gordeeva O. B., Karaseva M. S., Lavretsky D. E., Babaykina M. A., Vashakmadze N. D., Soloshenko M. A., Revunenkov G. V., Abashidze E. A., Egorova M. V. Multidisciplinary approach to the diagnosis of disorders of coagulation system in children with various pathologies // *Lechaschi Vrach.* 2022; 12 (25): 59-66. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.010

В течение последних лет стали чаще встречаться тромботические события в детском возрасте, которые у большинства педиатрических пациентов возникают на фоне различных заболеваний — врожденных пороков сердца, кардиомиопатий, ревматической, инфекционной и онкологической патологии, после хирургических вмешательств, травм и т. д. [1].

Однако используемый в настоящее время подход скрининга при исследовании коагулограммы не обеспечивает должным образом выявление причин тромбозов, особенно в группе пациентов детского возраста. Кроме того, не всегда уделяется внимание наследственным факторам — семейному тромботическому анамнезу и наличию клинически значимых полиморфизмов у пациента и его близких родственников. Это порой является определяющим звеном в тактике ведения пациента.

Согласно данным литературы в течение последних лет тромбоз сосудов различной локализации диагностируют у детей все чаще. При этом тромботические и тромбоэмболические осложнения все чаще ведут к инвалидизации и смерти пациентов. Клиническая манифестация различных тромботических осложнений наблюдается у 5,3 пациента на 10 000 детей, госпитализированных в течение года [2].

Известно также, что наиболее значимые полиморфизмы генов свертывающей системы крови матери и новорожденного ассоциируются с развитием перинатальных осложнений. Предпосылками к этому могут служить дефицит факторов систем естественных антикоагулянтов (ЕАК) и наличие полиморфизмов в генах коагуляции.

Среди генетически обусловленных изменений у детей диагностируют тромбофилии, связанные с дефицитом ЕАК — антитромбина III (АТ III), протеинов С и S, а также мутации аллеля G20210A в гене протромбина. Кроме того, выявляют резистентность к активированному протеину С, обусловленную мутацией гена V фактора.

Тромботические события у детей являются мультифакторальным патологическим состоянием и расцениваются как мультидисциплинарная проблема. Тромбоз у детей с генетически обусловленными тромбофилиями чаще возникает при воздействии дополнительных факторов риска: длительного периода иммобилизации, наличия катетера, длительного и устойчивого обезвоживания, гиподинамии, ожирения, приема гормональных препаратов, экстракорпорального кровообращения.

По данным исследования, проведенного в 2017 г. [3] при участии 73 детей до 18 лет с тромботическими и промежуточ-

ными факторами риска развития артериального ишемического инсульта (АИС), были получены следующие данные: десять полиморфизмов в 8 генах-кандидатах, кодирующих коагуляционные и фибринолитические белки. Мутация гена фактора V (фактора Лейдена) была связана с повышенным в 4,72 раза риском АИС и в 8,29 раза — перинатального АИС. У носителей аллеля *FXIII-A Leu34* риск детского АИС был повышен в 2,21 раза. Комбинированная гетерозиготность *FV* Лейдена/*FV* *HR2*, *FV* Лейдена/*MTHFR A1298C*, *FV* Лейдена/*MTHFR*, *C677T/MTHFR A1298C* и *FV* Лейдена/*FV*, *HR2/MTHFR A1298C* была выявлена у детей с АИС, но не обнаруживалась в контрольной группе участников, что выявило статистически значимую разницу. Это исследование «случай — контроль» показывает, что, помимо уже ранее известных, ассоциации между *FV* Лейдена и АИС, другие ранее незарегистрированные полиморфизмы генов коагуляционных факторов (*FXIII-A p.Val34Leu*) и некоторые комбинации полиморфизмов, которые всегда включают в себя еще и гетерозиготные мутации *FV* Лейдена, могут быть связаны с АИС в хорватской популяции [3].

Наследственные тромбофилии впервые были описаны F. L. J. Jordan и A. Nandorff [4]. Термин «тромбофилии» был предложен норвежским клиницистом O. Egeberg [5, 6]. На XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим, 1995) и на XIII собрании Европейского и Африканского отделений Международного общества гематологов (Стамбул, 1996) термины «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагулемия» были объединены в единое понятие «тромбофилия», под которым в настоящее время подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [7].

Генетический фактор в развитии тромбофилий приводит к недостатку или дефекту тех или иных факторов свертывания крови, рецепторов тромбоцитов либо проявляется в виде наследственной предрасположенности [8].

У детей, имеющих ряд заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, а также с наследственными моногенными синдромами и дисплазией соединительной ткани на фоне эндотелиальной дисфункции могут происходить нарушения в каскаде активации факторов свертывания. Данные изменения, в свою очередь, способны усугублять прогрессирование основного заболевания и вести к развитию тромботических осложнений.

У детей с тромбоэмболическими нарушениями почти в половине случаев имеются врожденные тромбофилические состояния. Разрешающие факторы для проявлений наследственных тромбофилий в большинстве случаев аналогичны причинам приобретенных тромботических состояний: центральные венозные катетеры, катетеры пуповины, опухолевые заболевания, системные васкулиты, ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), химиотерапия, травмы, иммобилизация, инфекции, аутоиммунная патология, шок, сепсис, прием гормональных препаратов, гипергомоцистеинемия и др. [9].

Значительная роль в диагностике претромботических и тромботических состояний принадлежит предшествующему гемостазиологическому анамнезу ребенка и семейному анамнезу: наличию ишемических инсультов, рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения, инфарктов

различных органов, тромбоэмболических осложнений. Патогенетическими механизмами тромбофилии могут служить гемореологические нарушения, дефекты сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, дефицит или аномалии антикоагулянтов, плазменных факторов свертывания, нарушения фибринолиза, метаболические расстройства, а также сочетания нескольких видов дефектов. Подобные нарушения могут быть как приобретенными, так и генетически обусловленными, которые в свою очередь подразделяются на гомозиготные и гетерозиготные.

В основе патогенеза артериальных тромбозов лежат нарушения целостности сосудистой стенки и активация адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. Венозные тромбозы в основном обусловлены снижением кровотока и/или нарушением коагуляционного и фибринолитического потенциала плазмы. Тромбоциты также участвуют в развитии венозных тромбозов за счет генерации тромбина внутри сосудов [10], повышения уровня тромбоцитарных микровезикул и снижения уровня простациклина [10, 11].

Распространенность венозных тромбозов в общей детской популяции варьирует от 0,07 до 0,14 случая на 10 000 детей в год, 5,3 случая на 10 000 обращений к врачу или 24 случаев на 1000 госпитализаций в блоки интенсивной терапии новорожденных [12].

Одна из основных причин тромбозов у детей, особенно в раннем возрасте, — это дефицит витамин К-зависимого фактора — протеина С (РС), который инактивирует активность *Va* и *VIIIa* факторов свертывания крови и системы фибринолиза (рис.). Тяжелая врожденная недостаточность протеина С относится к редким наследственным болезням, возникает у пациентов с гомозиготной или двойной гетерозиготной мутацией гена протеина С — *PROC2*. Гомозиготная

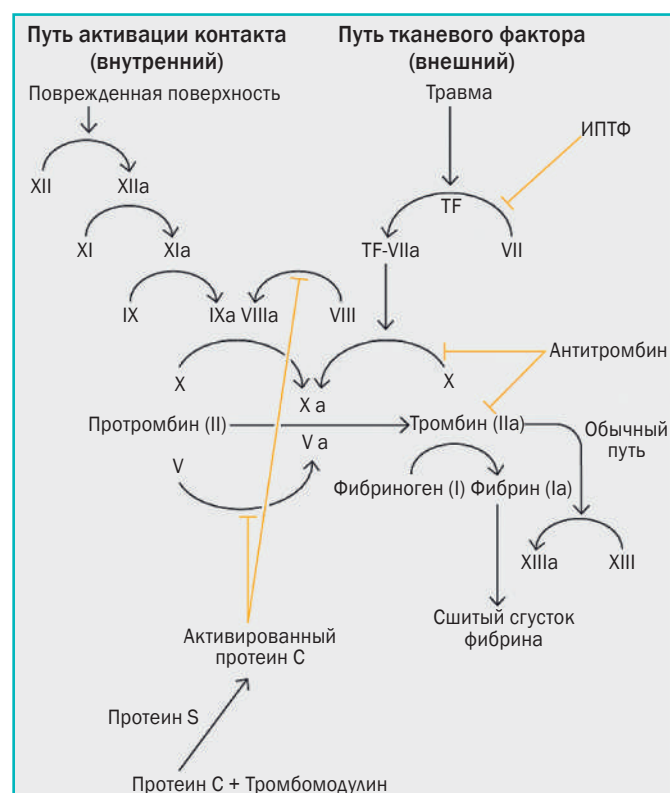


Рис. Роль системы ЕАК в регуляции гемостаза [13] / The role of natural anticoagulants in the regulation of hemostasis [13]

мутация в гене протеина С (*PROC*) несовместима с жизнью и приводит к гибели новорожденного в первые часы, а порой и внутриутробно. Частота встречаемости ~ 1 на 500 000–750 000 живорожденных. Дефицит протеина С способен провоцировать развитие некротических поражений кожных покровов у детей.

Ученые Ч. Эсмон и П. Комп в 1984 г. описали у пациентов дефицит протеина S (PS), являющегося кофактором протеина С, также витамин К-зависимый. Дефицит PS может быть обусловлен различными структурными изменениями кодирующих последовательностей, более 90% клинически значимых мутаций являются точечными однонуклеотидными заменами. Гомозиготные формы дефицита протеина S несовместимы с жизнью [14].

В 1993 г. шведским ученым Бьерном Дальбеком описана семейная форма тромбофилии, возникающая в результате резистентности к активированному протеину С. В 1994 г. доктор R. M. Bertina обнаружил лейденскую мутацию, являющуюся наиболее распространенной тромбофилией и имеющую место у 5% европейцев. Эту мутацию в гене, кодирующем активность проакцелерина (V фактора свертываемости крови), стали называть мутацией Лейдена в честь города Лейден в Голландии, где был впервые описан механизм ее возникновения [15].

Распространенность мутации Лейдена в популяции зависит от расы: у представителей белой расы частота составляет примерно 2–15%, а у монголоидной и негроидной почти не обнаруживается. Наличие данной мутации повышает риск развития тромбозов у гетерозигот в 3–8 раз, у гомозигот — в 80–100 раз (клинически значимый полиморфизм в гене V фактора *R534Q G>A*). При наличии полиморфизмов в генах коагуляции антикоагулянты следует назначать только перед планируемой операцией, при серьезных травмах и гормональной терапии [16, 17].

В настоящее время в РФ отсутствует классификация оценки риска клинически значимых тромбофилий у детей. В зависимости от степени риска, согласно классификации Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013), выделяют тромбофилии высокого и низкого уровня риска (критерии степеней риска тромбофилии представлены в табл. 1).

Проблема своевременной диагностики дефицита ЕАК носит социально значимый характер. В настоящее время регулярно пересматриваются международные консенсусы

и национальные протоколы лечения и профилактики венозного тромбэмболизма.

Целью данной работы было обосновать мультипрофессиональный подход к диагностике нарушений гемостаза у детей с различной патологией.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова — Смирнова (при $n \geq 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального, по этой причине мы использовали описание количественных показателей, выполненное с указанием медианы (25; 75 перцентили). Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна — Уитни (в случае сравнения двух выборок) и критерия Краскела — Уоллиса (≥ 3 выборок). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий согласия Пирсона χ^2 (хи-квадрат) и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$). Во всех случаях множественных сравнений проводился перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Проверка гипотез была двусторонней, значения $p < 0,05$ считались статистически значимым.

Материалы и методы исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз кардиоваскулярной патологии, синдромов заболеваний нервной системы, недифференцированной дисплазии соединительной ткани, наследственного моногенного синдрома;
- информированное согласие, подписанное законным представителем и участником, достигшим 15 лет.

Критерии исключения из исследования:

- отказ от продолжения исследования по причине технических трудностей, например, обстоятельств, не позволяющих родителям сопровождать ребенка для поездки в исследовательский центр.

Обследованы 33 пациента — 18 девочек и 15 мальчиков в возрасте от 1 до 18 лет. Медиана возраста составила 9,9 года. Пациенты были разделены на несколько групп: первую составили пациенты с заболеваниями нервной системы (5 человек с дегенеративными нервно-мышечными болезнями); вторую — дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (8 человек с гипертрофической кардиомиопатией); третью группу — дети с наследственными моногенными синдромами (5 человек: 2 ребенка с мукополисахаридозом II типа (МПСII), 1 ребенок с синдромом Ретта, 1 — с глазокочным альбинизмом, 1 — с синдромом Пудлака); четвертую группу — дети с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) — 15 пациентов (все с малыми аномалиями развития сердца).

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза жизни и болезни, жалобы пациента, общий осмотр с использованием пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления, а также сатурации с использованием пульсоксиметра.

Инструментальные методы обследования включали проведение электрокардиографии, ультразвукового исследова-

Таблица 1 Классификация риска тромбофилии [таблица составлена авторами], [18] / Thrombophilia risk classification [table compiled by the authors], [18]	
Низкий риск	Высокий риск
Мутация гена фактора V (мутация Лейдена), гетерозиготная	Дефицит антитромбина III (снижение активности до уровня менее 60%)
Мутация гена протромбина, гетерозиготная	Двойная гетерозиготная мутация гена протромбина и фактора V (мутация Лейдена)
Дефицит протеина С (снижение активности до уровня менее 50%)	Мутация гена фактора V (мутация Лейдена), гомозиготная
Дефицит протеина S (снижение активности во II и III триместре беременности до уровня менее 30% и 24% соответственно)	Мутация гена протромбина, гомозиготная

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов генов коагуляции в исследовании [таблица составлена авторами] / The frequency of occurrence of coagulation gene polymorphisms in the study [table compiled by the authors]

Полиморфизм генов коагуляции	Гомозигота по полиморфизму (% случаев)	Гетерозигота по полиморфизму (% случаев)	Всего (% случаев от общего числа пациентов)
<i>FGB</i> (455, G>A)	Не встречалось	13	39
<i>PAI-1/SERPINE1</i> (-675, 5G>4G)	3	7	30
<i>F2</i> (20210, G>A)	Не встречалось	3	9%
<i>F5</i> (R534Q, G>A)	Не встречалось	3	9%
<i>F7</i> (R353Q, G>A)	Не встречалось	7	21,2%
<i>MTHFR</i> (E429A, A>C)	2	8	30%
<i>MTR</i> (D919G, A>G)	2	6	24,2%
<i>MTRR</i> (I22M, A>G)	2	7	27,3

ния (УЗИ) органов брюшной полости, почек, щитовидной железы с помощью сканера Acuson S 2000 (Siemens, Германия) и эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid E 90 (GE, США).

Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, расширенную панель тестов для оценки системы гемостаза с определением протромбина по Квику, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, фибриногена, активности и количества протеинов С (РС) и S (PS), плазминогена, D-димера, фактора Виллебранда на автоматическом коагулографе STA CompactMax (Stago, Франция). В сыворотке крови исследовали уровень витамина B₁₂ и гомоцистеина иммунохемилюминесцентным методом, а также уровень гормонов щитовидной железы.

Исследование полиморфизмов в генах коагуляции проводилось на образцах ДНК, выделенных из цельной венозной крови методом ПЦР в режиме реального времени. Исследован ряд полиморфизмов в генах гемостаза: *F2* (20210, G>A), *F5* (R534Q, G>A), *F7* (R353Q, G>A), *FGB* (455, G>A), *SERPINE1* (-675, 5G>4G), генах фолатного цикла (*MTHFR* (A222V, C>T), *MTHFR* (E429A, A>C), *MTR* (D919G, A>G), *MTRR* (I22M, A>G).

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены с помощью двухкомпонентных систем для взятия крови — одноразовых полипропиленовых пробирок с цитратом натрия (3,2%), трикалий этилендиаминтетрауксусной кислотой (K3 EDTA) и активатором свертывания (BD, Vacutainer, США).

Результаты

При инструментальном исследовании были выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 5 (15,1%) пациентов, в том числе гипертрофия левого желудочка, снижение насосной функции сердца, клапанная патология. При этом сочетанная патология отмечена у 3 (9%) пациентов.

По данным УЗИ брюшной полости были выявлены следующие отклонения: увеличение размеров печени у 12,1% (n = 4); гиперплазия мезентеральных лимфоузлов, изменение сосудистого рисунка печени. При этом сочетанные изменения (гепатомегалия и лимфаденопатия) отмечены у 2 (6%) пациентов.

По данным УЗИ мочевыводящей системы выявлено удвоение лоханки у 2 детей (6%), удвоение почек — у 1 (3%).

Увеличение объема щитовидной железы выявлено у 2 (6%) пациентов, из них в одном случае с диффузными изменения-

ми в щитовидной железе. Расширенные фолликулы, кисты, асимметрия долей выявлены у 3 (9%) пациентов. При этом повышение уровня трийодтиронина (Т₃) отмечено у 70% пациентов (14 девочек и 9 мальчиков), интервал значений колебался от 3,24 до 5,94 пг/мл. Уровень тироксина (Т₄ свободный) был повышен у 1 (3%) мальчика; медиана составила 0,88 (0,75–0,95) нг/дл; IQR (0,75–0,95); интервал колебался от 0,064 до 1,17 нг/дл. Полученные данные свидетельствуют о вероятном дефиците йода у детей.

При исследовании ЭКГ выявлены следующие отклонения от нормы: миграция водителя ритма у 5 (15%) пациентов, брадикардия у 5 (15%) пациентов, атриовентрикулярная блокада 1-2 степени — у 1 пациента, экстрасистолия — у 1 пациента (3%). При этом сочетанная патология изменений наблюдалась у 6 детей (18%).

При сравнении показателей между группами статистически значимых различий не выявлено.

При изучении полиморфизмов генов системы гемостаза установлено, что чаще встречались полиморфизмы в гетерозиготном состоянии в генах, оказывающих влияние на фолатный цикл, в генах активатора плазминогена, фибриногена. Эти полиморфизмы при неблагоприятных условиях (длительная иммобилизация конечностей, длительный постельный режим, послеоперационный период менее 4 месяцев, наличие катетера в периферических сосудах) могут способствовать развитию тромботических событий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Исследование полиморфизма 20210 G->A гена протромбина (*F2*) имеет прогностическое значение, позволяющее оценить риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Неблагоприятный вариант полиморфизма (A) наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом повышенный риск тромбофилии имеется при гетерозиготной форме полиморфизма. Носители варианта A полиморфизма имеют высокий риск развития тромботических событий в послеоперационный период.

Полиморфизм в гене V фактора свертывания — мутация Лейдена (*R534Q*, G>A) приводит к развитию резистентности к активированному протеину С и высокой частоте тромбозов и тромбоэмболий. Гетерозиготная мутация имеет более благоприятный прогноз. В этом случае антикоагулянты назначаются перед планируемой операцией, при серьезных травмах и гормональной терапии.

Полиморфизм 455 G->A гена фибриногена (*FGB*) связан с заменой нуклеотида гуанин (G) на аденин (A) в участке гена. Данный полиморфизм может способствовать увеличению

Таблица 3

Показатели системы плазменного гемостаза [таблица составлена авторами] / Indicators of the plasma hemostasis system [table compiled by the authors]

Показатель	Медиана значений	Межквартильный интервал	Референсные интервалы
ПВ, сек	15,6	14,80, 16,80	13-17
Протромбин по Квику, %	78	80,85	70-120
Тромбиновое время, сек	16,90	14,60, 18,10	14-21
АЧТВ, сек	34,40	32,80, 37,00	25-35
Фибриноген, г/л	2,48	2,10, 3,00	2-4
Протеин S, %	84	72,93	60-120
Протеин S, количество, %	70	59-85	60-140
Протеин C, активность, %	90	82,107	70-120
Протеин C, количество, %	104	95-101	80-130
Фактор Виллебранда, %	90	75,99	70-120

содержания фибриногена в крови и, следовательно, повышать риск тромбозов в сосудистом русле.

Выявление мутации 5G(675)4G в гене ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*) характеризует высокий риск развития тромботических событий.

Полиморфизмы в генах 677 C/T и 1298 A/C фолатного цикла (*MTHFR*) сопровождаются снижением активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, что в дальнейшем приводит к повышению концентрации гомоцистеина в плазме и возрастанию риска атеросклероза и тромбоза. Ген *MTR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метионинсинтазы — важного фермента обмена метионина, катализирующего его образование из гомоцистеина. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин B₁₂ (кобаламин). Полиморфизмы в генах фолатного комплекса повышают риск развития тромботических событий у пациентов с хронической патологией.

При анализе зависимости типа полиморфизма генов коагуляции от нозологической группы заболевания каких-либо закономерностей не показано.

При оценке функционирования системы плазменного гемостаза отклонения в сторону гипокоагуляции по внутреннему пути свертывания выявлены у 5 (15%) пациентов (2 мальчика, 3 девочки). Отклонения в сторону гипокоагуляции по внешнему пути свертывания установлены у 3 (9%) детей (2 девочки, 1 мальчик). При этом сочетанные нарушения отмечались у одного мальчика.

Незначительное снижение уровня фибриногена выявлено у 3 (9%) пациентов (2 девочки, 1 мальчик). Уровень V фактора свертывания был в пределах референсных интервалов у всех пациентов. Данные показателей плазменного звена гемостаза представлены в табл. 3.

Медиана значений активности протеина C составила 90%; IQR (82, 107)%, интервал — 60-144%. При количественном определении медиана уровня протеина C составила 104%, IQR (95-101)%. Снижение активности протеина C выявлено у 12% пациентов (2 мальчика и 2 девочки), при этом половина

из них имели мутацию Лейдена в гетерозиготном состоянии (мальчик и девочка в группе НДСТ).

Медиана (Me) уровня протеина S составила 84%, IQR (72, 93)%, интервал — от 59% до 116%. Медиана количественного определения показателя протеина S составила 70% IQR (59-85)%, интервал — 50-98%. Снижение активности протеина S выявлено у 36% пациентов (8 девочек, 4 мальчика). Выявлены статистически значимые различия между группами наблюдения по уровню количества протеина S ($p = 0,010$) с наименьшим уровнем у детей с НДСТ.

Уровень фактора Виллебранда исследовали для оценки эндотелиальной дисфункции. Медиана его значений составила 90 (75, 99)%, интервал — 52-191%. Повышенный уровень фактора Виллебранда (126,1%) выявлен у 4 пациентов (2 мальчика и 2 девочки). Сниженный уровень фактора Виллебранда выявлен у 2 пациентов, Me — 90% IQR (75, 99)%, интервал — 52-191%. При этом у данных детей наблюдалась незначительная гипокоагуляция по внешнему пути свертывания и геморрагический синдром в анамнезе в виде носовых кровотечений. Эти пациенты были направлены на дальнейшее обследование к гематологу.

Снижение уровня витамина B₁₂ ниже референсных значений (180-914 пг/мл) выявлено у трети пациентов — в 31% случаев (у 2 девочек, 8 мальчиков). Медиана — 274 (205, 423) пг/мл, интервал — от 119 до 578 пг/мл. Недостаточность витамина B₁₂ (145-180 пг/мл) наблюдалась в 12,1% случаев у четверых детей — 3 мальчиков и 1 девочки. Интервал уровня витамина B₁₂ у этих детей составил 154-199 пг/мл. Все они подростки.

Дефицит витамина B₁₂ (< 145 пг/мл) выявлен у 15,1% (4 мальчиков-подростков и 1 мальчика младшего школьного возраста). Интервал уровня витамина B₁₂ у них составил 93-143 пг/мл.

Уровень гомоцистеина у всех пациентов был в пределах референсных значений. Отклонений других биохимических показателей на момент исследования выявлено не было.

Обсуждение

Комплексный подход к диагностике нарушений в системе плазменных факторов гемостаза обеспечивает тщательную основу диагностики патологических нарушений благодаря использованию клинических и лабораторных методов исследования. Результаты инструментальной диагностики служат дополнительными критериями для оценки установленных нарушений.

Полученные результаты мультипрофессионального подхода позволят усовершенствовать алгоритм диагностики различных нарушений в системе гемостаза у детей с различными заболеваниями.

Диагностика, прогнозирование и оптимизация способов коррекции таких изменений гемостаза имеют важное теоретическое и практическое значение. Работ, посвященных изучению проблем нарушений системы гемостаза у педиатрических пациентов, а также взаимосвязи системы гемокоагуляции и патологии сердечно-сосудистой системы, наследственных моногенных синдромов, орфанных болезней, недостаточно. При применении разработанной мультидисциплинарной технологии полученные исследования позволяют персонифицировать дальнейший алгоритм обследования пациентов, выбрать тактику наблюдения.

Выявленные изменения активности белков — ЕАК требуют динамического наблюдения в индивидуальных случаях (при развитии дефицита). В настоящее время изучение

генных полиморфизмов — основа предиктивной медицины. Полученные в работе результаты подтвердили ведущую роль мультипрофессионального подхода в обследовании и стратегии ведения пациентов с различной патологией. Не диагностированные своевременно изменения в работе ЕАК у таких пациентов могут не только усугубить прогрессирование основного заболевания, но и способствовать развитию осложнений и тромботических событий у пациентов с различными заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой систем, а также с наследственными моногенными синдромами и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Пациенты с выявленными отклонениями были направлены на консультацию к узким специалистам для коррекции выявленных нарушений.

Заключение

Результаты дальнейших этапов исследования на большей выборке детей позволят обозначить терапевтические диапазоны для переключения терапии между различными препаратами при антикоагулянтной и сопутствующей антиагрегантной терапии.

Ведение пациентов с патологией сердечно-сосудистой, нервной систем, а также наследственными моногенными синдромами и дисплазией соединительной ткани, сопровождающейся патофизиологическими изменениями — эндотелиальной дисфункцией и отклонениями в системе ЕАК, которые, в свою очередь, могут обусловить нарушения в каскаде активации факторов свертывания, необходимо осуществлять на основании принципов мультидисциплинарного подхода. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Alioglu B., Avci Z., Tokel K., Atac F. B., Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19 (4): 294-304.
- Raffini L., Huang Y. S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007 // *Pediatrics*. 2009; 124 (4): 1001-1008.
- Desiree CoenHerak et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism With Arterial Ischemic Stroke in Children // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017; 23 (8): 1042-1051. DOI: 10.1177/1076029616672584.
- Jordan F. L., Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease // *Acta Med Scand*. 1956; 156 (4): 267-275. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1956.tb00084.x. PMID: 13394174.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // *Thromb Diath Haemorrh*. 1965; 13: 516-530. PMID: 14347873.
- Egeberg O. Proceedings: Inherited antithrombin III deficiency and thromboembolism // *Thromb Diath Haemorrh*. 1975; 34 (1): 366. PMID: 1188834.
- Козловская Н. Л. Тромбофилические состояния // *Клин. фармакол. тер.* 2003; 12 (1): 74-79. [Kozlovskaya N. L. Thrombophilic states // *Klin. pharmacol. ter.* 2003; 12 (1): 74-79.]
- Dahlback B., Carlsson M., Svensson P. J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1993; 90 (3): 1004-1008.
- Пишечникова К. И., Мельникова Т. А., Люгаев Е. В. Геморрагический синдром у детей и подростков с маркерами наследственной тромбофилии // *Педиатрия*, 2009; 87 (4): 64-68. [Pshenichnaya K. I., Melnikova T. A., Lyugaev E. V. Hemorrhagic syndrome in children and adolescents with markers of hereditary thrombophilia // *Pediatrics*, 2009; 87 (4): 64-68.]
- Свешникова А. Н., Якушева А. А., Рябых О. Е., Ушакова А. А., Абаева С. И., Обиденный Д. Ю., Нечипуренко М. А. Современные представления о регуляции тромбоцитарного гемостаза // *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 260-274. [Sveshnikova A. N., Yakusheva A. A., Ryabykh O. Ye., Ushakova A. A., Abayeva S. I., Obydenny D. Yu., Nechipurenko M. A. Modern ideas about the regulation of platelet hemostasis // *Kreativnaya kardiologiya*. 2018; 12 (3): 260-274.]
- Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 1 (16): 4-15. [Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endothelial dysfunction and its main markers // *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2017; 1 (16): 4-15.]
- Отто Н. Ю., Сагитова Г. Р., Ледяев М. Я., Гарянин Р. В., Ищенко Е. М., Штепо М. В., Шульдайс В. А. Тромбозы у детей (клинические случаи) // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020; 2 (74): 182-184. [Otto N. Yu., Sagitova G. R., Ledyayev M. Ya., Garyanin R. V., Ishchenko Ye. M., Shtepo M. V., Shul'days V. A. Thrombosis in children (clinical cases) // *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020; 2 (74): 182-184.]
- Medlibes online medical library, Clotting cascade/coagulation, <https://medlibes.com/entry/clotting-cascade>.
- Schwarz H. P., Fischer M., Hopmeier P., Batard M. A., Griffin J. H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease // *Blood*. 1984; 64: 1297-1300.
- Vandenbroucke J. P., Koster T., Brit E. et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // *Lancet*. 1994; 344: 1453-1457.
- Monagle P., Chan A., Goldenberg N. A., et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012; 41: 737S-801S.
- Monagle P., Chan A., Massicotte P., Chalmers E., Michelson A. D. Antithrombotic Therapy in Children // *Chest*. 2004; 126 (3 Suppl.): 645S-687S.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin 124: inherited thrombophilias in pregnancy // *Obstet. Gynecol*. 2011; 118: 730-740.

Сведения об авторах:

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; obr@yandex.ru

Карасева Мария Сергеевна, педиатр, научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ

доказательной медицины Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; mariakuzubova12@mail.ru

Лаврецкий Даниил Евгеньевич, лаборант-исследователь отдела научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; dldl1995@mail.ru

Бабайкина Марина Анатольевна, врач высшей категории, детский кардиолог, научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; mbabaykina@gmail.com

Вашакмадзе Нато Джумберовна, детский кардиолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделом орфанных болезней и инвалидизирующих заболеваний Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; nato-nato@yandex.ru

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; margosoloshenko@mail.ru

Ревуненков Григорий Валерьевич, врач ультразвуковой диагностики, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела инновационных диагностических методов исследования Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; rgv07@mail.ru

Абашидзе Эка Амирановна, врач функциональной диагностики Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; 2803abashidze@mail.ru

Егорова Марина Владимировна, врач ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; asegor@rambler.ru

Information about the authors:

Olga B. Gordeeva, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National

Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; obr@yandex.ru

Maria S. Karaseva, at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; mariakuzubova12@mail.ru

Daniil E. Lavretsky, laboratory assistant-researcher of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; dldl1995@mail.ru

Marina A. Babaikina, doctor of the highest category, pediatric cardiologist, researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; mbabaykina@gmail.com

Nato D. Vashakmadze, Pediatric Cardiologist, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Orphan Diseases and Disabling Diseases at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; nato-nato@yandex.ru

Margarita A. Soloshenko, MD, Leading Researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; margosoloshenko@mail.ru

Grigory V. Revunenkov, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Leading Researcher, Head of the Department of Innovative Diagnostic Research Methods at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; rgv07@mail.ru

Eka A. Abashidze, functional diagnostics doctor of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; 2803abashidze@mail.ru

Marina V. Egorova, doctor of ultrasound diagnostics of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; asegor@rambler.ru

Поступила/Received 14.10.2022

Принята в печать/Accepted 17.10.2022

Антибиотик-ассоциированный синдром при коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Л. Б. Голден¹, antonina@ploskireva.com

А. А. Плоскирева^{2, 3}, *Scopus: 56848285800, ORCID: 0000-0002-3612-1889, antonina@ploskireva.com*

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15

² Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. К негативным последствиям антибактериальной терапии относится, в частности, антибиотик-ассоциированная диарея, хорошо изученная и описанная к настоящему времени. Однако, как показали исследования, клинические симптомы, ассоциированные с антибактериальной терапией, носят более широкий спектр, чем развитие только антибиотик-ассоциированной диареи, и характеризуются развитием симптомокомплекса, определяемого как антибиотик-ассоциированный синдром. Целью данного исследования было установление клинических особенностей антибиотик-ассоциированного синдрома при коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Проведено проспективное клиническое наблюдение методом анкетирования с 2017 по 2022 гг. Всего было опрошено 147 родителей пациентов в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, перенесших острые респираторные вирусные инфекции (90 человек) и COVID-19 (57 человек), из которых получали антибактериальную терапию 120 детей. Родители пациентов заполнили анкету, позволяющую выявить основные клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома. Сравнительный анализ клинических проявлений антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями показал, что диарея, гастроинтестинальные и внекишечные проявления в течение месяца после выздоровления отмечались у большего числа пациентов в случае назначения пробиотиков после завершения курса антибактериальной терапии. Достоверных различий в эффективности бифидо- и лактосодержащих пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированного синдрома установлено не было, за исключением меньшей частоты развития запоров у пациентов, получавших пробиотики, содержащие *Bifidobacterium* spp. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов с COVID-19 отмечались у большего числа детей, чем при ОРВИ. При острых респираторных вирусных инфекциях, включая коронавирусную, вызванную вирусом SARS-CoV-2, назначение антибактериальных препаратов патогенетически не оправданно и повышает риск развития антибиотик-ассоциированного синдрома. При необходимости использования антибактериальных препаратов у данной категории пациентов наиболее целесообразно назначать пробиотическую терапию одновременно с антибиотиком.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотик-ассоциированный синдром, COVID-19.

Для цитирования: Голден Л. Б., Плоскирева А. А. Антибиотик-ассоциированный синдром при коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 // *Лечащий Врач*. 2022; 12 (25): 67-73. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.011

Antibiotic-associated syndrome in SARS-CoV-2 coronavirus infection

Lika B. Golden¹, antonina@ploskireva.com

Antonina A. Ploskireva^{2, 3}, *Scopus: 56848285800, ORCID: 0000-0002-3612-1889, antonina@ploskireva.com*

¹ State Budgetary healthcare institution of the city of Moscow Infectious Clinical Hospital No. 2 Department of Health of the City of Moscow; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia

² Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia;

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. The negative consequences of antibiotic therapy include, in particular, antibiotic-associated diarrhea, which has been well studied and described to date. However, studies have shown that the clinical symptoms associated with antibiotic therapy are wider than the development of antibiotic-associated diarrhea alone, and are characterized by the development of a symptom complex defined as an antibiotic-associated syndrome. The aim of this study was to establish the clinical features of the antibiotic-associated syndrome in coronavirus infection caused by the *SARS-CoV-2* virus. A prospective clinical observation was carried out using the questionnaire method from 2017 to 2022. In total, 147 parents of patients aged 3 months to 18 years who had acute respiratory viral infections (90 people) and COVID-19 (57 people) were interviewed, of which 120 children received antibiotic therapy. Parents of patients filled out a questionnaire to identify the main clinical manifestations of the antibiotic-associated syndrome. A comparative analysis of the clinical manifestations of the antibiotic-associated syndrome in patients with acute respiratory viral infections showed that diarrhea, gastrointestinal and extraintestinal manifestations within a month after recovery were observed in a larger number of patients in the case of prescribing probiotics after completing a course of antibiotic therapy. Significant differences in the effectiveness of bifidobacteria and lactoprotobiotics in the prevention of antibiotic-associated syndrome have not been established, with the exception of a lower incidence of constipation in patients who received probiotics containing *Bifidobacterium* spp. Clinical manifestations of antibiotic-associated syndrome in patients with COVID-19 were observed in more children than in SARS. In acute respiratory viral infections, including coronavirus infection caused by the *SARS-CoV-2* virus, the prescription of antibacterial drugs is pathogenetically unjustified and increases the risk of developing an antibiotic-associated syndrome. If it is necessary to use antibacterial drugs in this category of patients, it is most advisable to prescribe probiotic therapy simultaneously with an antibiotic.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, antibiotic-associated syndrome, COVID-19.

For citation: Golden L. B., Ploskireva A. A. Antibiotic-associated syndrome in *SARS-CoV-2* coronavirus infection // *Lechaschi Vrach. 2022; 12 (25): 67-73. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.011*

Антибактериальная терапия (АБТ) является неотъемлемой частью современной клинической практики. В настоящее время четко определены показания к назначению АБТ, разработаны схемы ее применения и описаны негативные последствия, среди которых к наиболее изученным можно отнести антибиотик-ассоциированную диарею (ААД). Однако, как показали исследования, клинические симптомы, ассоциированные с АБТ, носят более широкий спектр, чем развитие только ААД, и характеризуются формированием симптомокомплекса, определяемого как антибиотик-ассоциированный синдром (ААС).

Целью данного исследования было установление клинических особенностей ААС при острых респираторных вирусных инфекциях и новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной вирусом *SARS-CoV-2* у детей.

Пациенты и методы исследования

Исследование было проспективным и проводилось методом анкетирования с 2017 по 2022 гг. Для исследования была разработана специальная анкета, позволяющая выявить основные клинические проявления ААС (наличие диарейного синдрома после проводимой АБТ, гастроинтестинальных и внекишечных проявлений ААС). Анкета была

Характеристика пациентов [таблица составлена авторами] / Patient characteristics [table compiled by the authors]					Таблица
Группа наблюдения	Всего, человек	Назначение пробиотической терапии	Всего в соответствующей подгруппе	Гендерная характеристика групп	
				Мальчики	Девочки
ОРВИ	63	Вместе с АБТ, абс.	50	27	23
		Вместе с АБТ, %	79,4	54,0	46,0
		После завершения курса АБТ, абс.	13	7	6
		После завершения курса АБТ, %	20,6	53,8	46,2
COVID-19	57	Вместе с АБТ, абс.	33	21	12
		Вместе с АБТ, %		63,6	36,4
		После завершения курса АБТ, абс.	24	12	12
		После завершения курса АБТ, %		50,0	50,0
Без АБТ	27	Всего, абс.	27	11	16
		Всего, %	100%	40,7	59,3

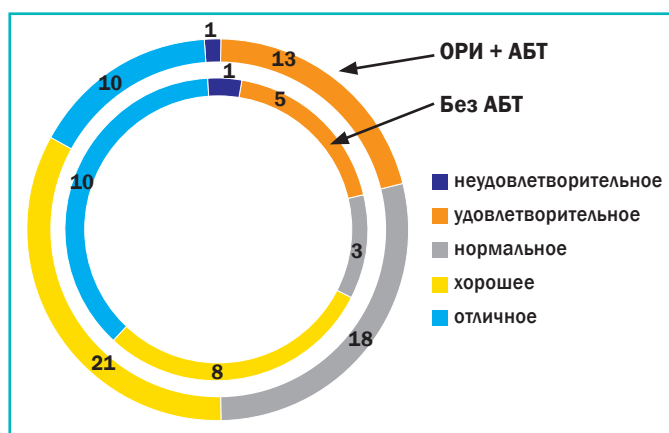


Рис. 1. Оценка родителями состояния пациентов в течение месяца после ОРВИ, получавших и не получавших антибактериальную терапию [составлено авторами] / Assessment by parents of the condition of patients within a month after ARVI, who received and did not receive antibiotic therapy [compiled by the authors]

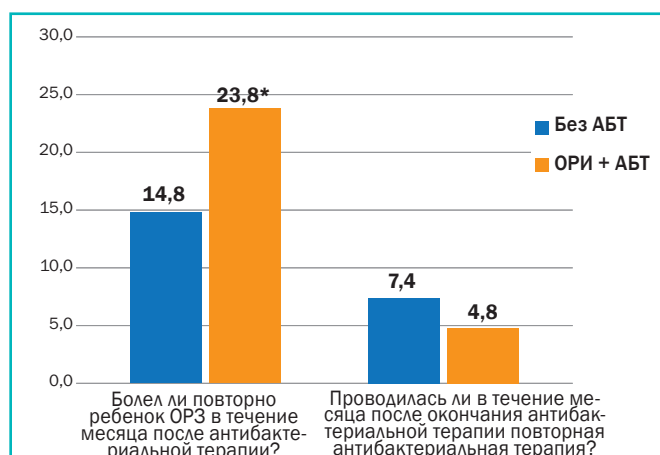


Рис. 2. Риск повторных ОРВИ у пациентов, получавших и не получавших антибактериальную терапию (# 0,1 > p > 0,05, *p < 0,05) [составлено авторами] / Risk of recurrent ARVI in patients who received and did not receive antibiotic therapy (# 0,1 > p > 0,05, *p < 0,05) [compiled by the authors]

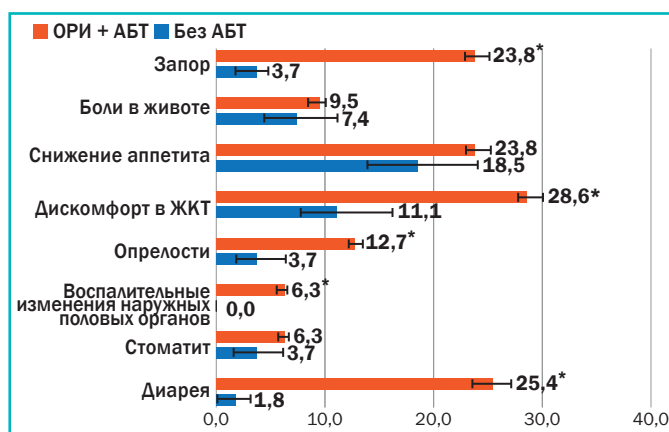


Рис. 3. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов с ОРВИ, получавших и не получавших антибактериальную терапию (гастроинтестинальные симптомы и поражение слизистых оболочек) (# 0,1 > p > 0,05, *p < 0,05) [составлено авторами] / Clinical manifestations of antibiotic-associated syndrome in patients with ARVI who received and did not receive antibiotic therapy (gastrointestinal symptoms and mucosal lesions) (# 0,1 > p > 0,05, *p < 0,05) [compiled by the authors]

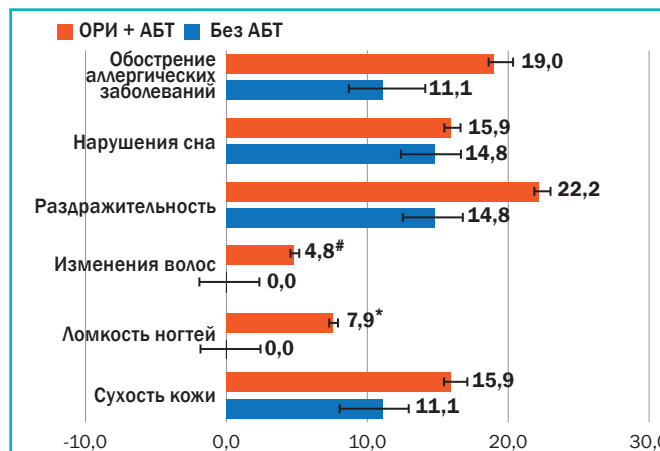


Рис. 4. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов с ОРВИ, получавших и не получавших антибактериальную терапию (внекишечные симптомы) (# 0,1 > p > 0,05, *p < 0,05) [составлено авторами] / Clinical manifestations of antibiotic-associated syndrome in patients with ARVI who received and did not receive antibiotic therapy (extraintestinal symptoms) (# 0,1 > p > 0,05, *p < 0,05) [compiled by the authors]

размещена в сети интернет на платформе <https://docs.google.com/forms>, что позволило оптимизировать ее заполнение родителями пациентов.

Всего было опрошено 147 родителей детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, перенесших острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ; 90 человек) и НКИ (COVID-19; 57 человек), из которых получали АБТ 120 детей (табл).

Анализ параметров сравнения проводился в следующих подгруппах:

- пациенты, перенесшие ОРВИ, которым пробиотическая терапия назначалась параллельно с АБТ, — 50 больных;
- пациенты, перенесшие ОРВИ, которым пробиотическая терапия назначалась после завершения курса АБТ, — 13 больных;

• пациенты, перенесшие COVID-19, которым пробиотическая терапия назначалась параллельно с назначением АБТ, — 33 больных;

• пациенты, перенесшие COVID-19, которым пробиотическая терапия назначалась после завершения курса АБТ, — 24 больных;

• пациенты, перенесшие ОРВИ и не получавшие АБТ, — 27 больных.

Статистические методы были выбраны соответственно поставленной цели исследования. Статистическую обработку полученных данных проводили на основании ГОСТ Р 50779.21-2004 с использованием лицензионных программ Microsoft Excel. Статистический анализ включал в себя оцен-

ку качественных переменных, вычислялись значения выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE). Сравнение достоверности между группами проводили для выборочной доли. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [1].

Результаты исследования

Анализ клинических данных пациентов, переболевших ОРВИ, показал, что в целом после перенесенной инфекции состояние детей, не получавших АБТ, в течение месяца оценивалось выше (как хорошее и отличное), чем у тех, кому была назначена АБТ (рис. 1).

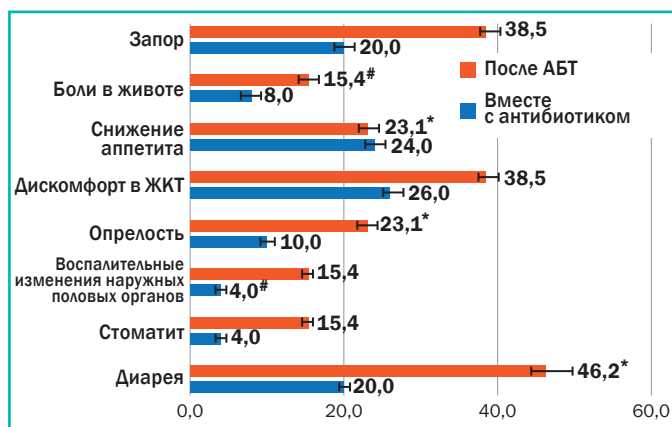


Рис. 5. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов с разными подходами к срокам назначения пробиотической терапии (гастроинтестинальные симптомы и поражение слизистых оболочек) ($\# 0,1 > p > 0,05$, $*$ $p < 0,05$) [составлено авторами] / Clinical manifestations of antibiotic-associated syndrome in patients with different approaches to the timing of prescribing probiotic therapy (gastrointestinal symptoms and mucosal lesions) ($\# 0,1 > p > 0,05$, $*$ $p < 0,05$) [compiled by the authors]

Также было установлено, что в случае применения при ОРВИ антибактериальных лекарственных средств отмечалась большая частота повторных респираторных инфекций в течение месяца после перенесенного заболевания (рис. 2).

Клинические проявления ААС у пациентов, получавших АБТ при ОРВИ, характеризовались большей вероятностью развития гастроинтестинальных проявлений ААС, а также воспалительных изменений со стороны наружных гениталий (рис. 3). Среди внекишечных проявлений ААС были выявлены у достоверно большего числа пациентов изменения со стороны придатков кожи (рис. 4). У двоих детей

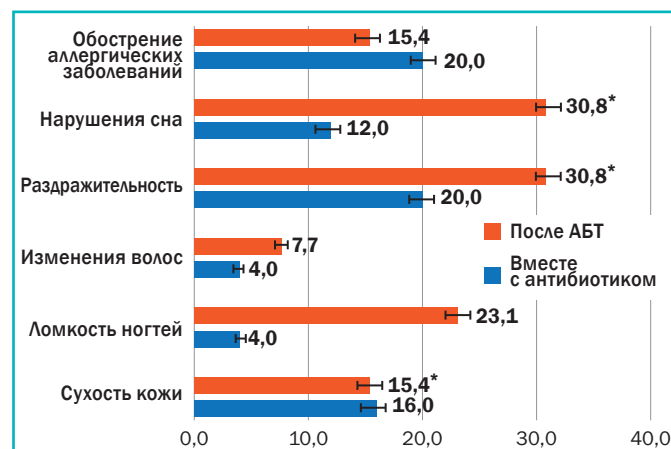


Рис. 6. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов с разными подходами к срокам назначения пробиотической терапии (внекишечные симптомы) ($\# 0,1 > p > 0,05$, $*$ $p < 0,05$) [составлено авторами] / Clinical manifestations of antibiotic-associated syndrome in patients with different approaches to the timing of probiotic therapy (extraintestinal symptoms) ($\# 0,1 > p > 0,05$, $*$ $p < 0,05$) [compiled by the authors]



Рис. 7. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов при назначении пробиотической терапии при COVID-19 и ОРВИ одновременно с АБТ (гастроинтестинальные симптомы и поражение слизистых оболочек) ($\# 0,1 > p > 0,05$, $*$ $p < 0,05$) [составлено авторами] / Clinical manifestations of antibiotic-associated syndrome in patients receiving probiotic therapy for COVID-19 and ARVI simultaneously with ABT (gastrointestinal symptoms and mucosal lesions) ($\# 0,1 > p > 0,05$, $*$ $p < 0,05$) [compiled by the authors]

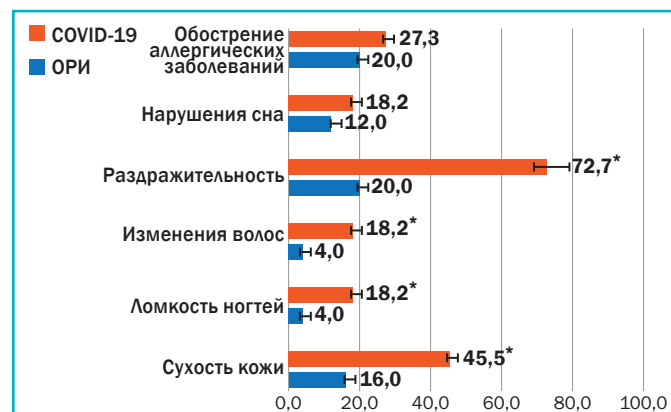


Рис. 8. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов при назначении пробиотической терапии при COVID-19 и ОРВИ одновременно с АБТ (внекишечные симптомы) ($\# 0,1 > p > 0,05$, $*$ $p < 0,05$) [составлено авторами] / Clinical manifestations of antibiotic-associated syndrome in patients receiving probiotic therapy for COVID-19 and ARVI simultaneously with ABT (extraintestinal symptoms) ($\# 0,1 > p > 0,05$, $*$ $p < 0,05$) [compiled by the authors]

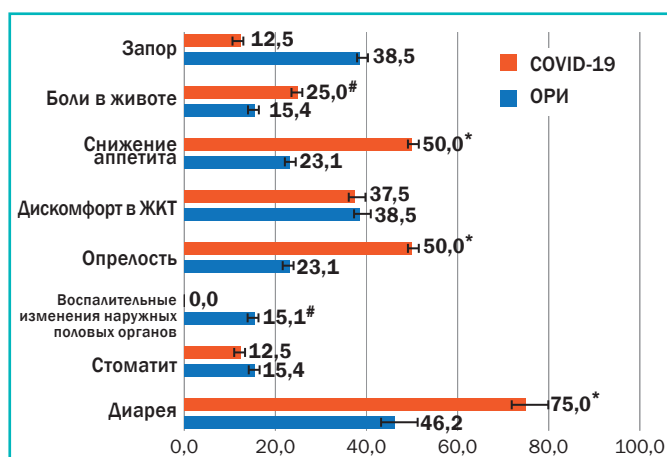


Рис. 9. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов при назначении пробиотической терапии при COVID-19 и ОРВИ после АБТ (гастроинтестинальные симптомы и поражение слизистых оболочек) (# 0,1 > p > 0,05, * p < 0,05) [составлено авторами] / Clinical manifestations of the antibiotic-associated syndrome in patients receiving probiotic therapy for COVID-19 and ARVI after ABT (gastrointestinal symptoms and mucosal lesions) (# 0,1 > p > 0,05, * p < 0,05) [compiled by the authors]

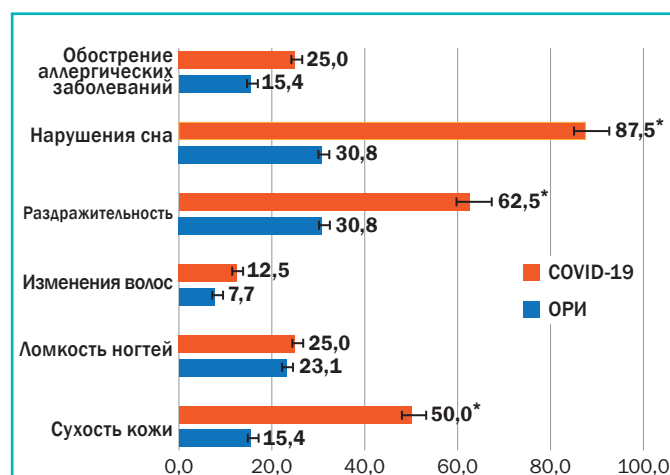


Рис. 10. Клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома у пациентов при назначении пробиотической терапии при COVID-19 и ОРВИ после АБТ (внекишечные симптомы) (# 0,1 > p > 0,05, * p < 0,05) [составлено авторами] / Clinical manifestations of antibiotic-associated syndrome in patients with probiotic therapy for COVID-19 and ARVI after ABT (extraintestinal symptoms) (# 0,1 > p > 0,05, * p < 0,05) [compiled by the authors]

родители связали значительное ухудшение состояния зубов с АБТ несколькими препаратами.

Влияния АБТ на развитие аллергических реакций выявлено не было.

Одним из важных аспектов профилактики развития ААС является пробиотическая терапия, но однозначных позиций по выбору пробиотика и срокам его назначения до настоящего времени не сформировано. Так, в рекомендациях 2016 г. по применению пробиотиков для профилактики ААД, разработанных рабочей группой по пробиотикам Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, рекомендуется использовать *Lactobacillus rhamnosus GG* или *Saccharomyces boulardii* (умеренное качество фактических данных, настоятельная рекомендация), а для профилактики диареи, вызванной *Clostridium difficile*, предлагается использовать *S. boulardii* (низкое качество фактических данных, условная рекомендация). Для других штаммов или их комбинаций в данных рекомендациях не было найдено достаточных доказательств [2]. В более поздних исследованиях по оценке пробиотиков в профилактике ААД было изучено место и других пробиотических штаммов, в частности *Bifidobacterium* spp. [3], и проведен метаанализ [4]. Данные исследования демонстрируют, что поиск оптимальных схем пробиотической профилактики и терапии ААД является актуальной задачей.

В настоящем исследовании нами был проведен сравнительный анализ клинических проявлений ААС у пациентов, в пробиотической терапии которых использовали пробиотики, содержащие *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacilli* spp. Первую группу составили пациенты, которым были назначены бифидосодержащие препараты (Бифиформ — 15 детей, Бифидум бактерин — 9), вторую — лактосодержа-

щие пробиотики (Аципол — 18 пациентов, Нормобакт L — 8, Нормофлорин L — 1). По основным параметрам сравнения клинических проявлений ААС достоверных различий между группами в данном исследовании получено не было. Исключение составила меньшая частота развития запоров у пациентов, получавших пробиотики, содержащие *Bifidobacterium* spp. (12,5%), по сравнению с лактосодержащими пробиотическими препаратами (37,0%). Комплексные препараты, содержащие бифидо- и лактобактерии, не анализировались ввиду немногочисленности выборки.

В настоящем исследовании проведен анализ влияния на развитие симптомов ААС сроков назначения пробиотической терапии. В группах сравнения проанализированы данные пациентов, которым при ОРВИ назначалась пробиотическая терапия:

- одновременно с назначением АБТ;
- после завершения курса АБТ.

Как показали результаты вычислений, менее выраженные клинические проявления ААС отмечались у пациентов при назначении пробиотиков одновременно с АБТ (рис. 5, 6). Данные закономерности были справедливы как для гастроинтестинальных проявлений ААС, так и для его внекишечных симптомов. При этом следует подчеркнуть, что влияния на повышение риска развития аллергических заболеваний у пациентов не было выявлено.

Назначение АБТ при НКИ патогенетически не оправданно [5], однако в реальной клинической практике назначение антибиотиков отмечалось достаточно широко, в том числе педиатрическим пациентам.

Клинические проявления ААС у пациентов при назначении пробиотической терапии одновременно с АБТ при

COVID-19 носили более выраженный характер по сравнению с больными ОРВИ (рис. 7, 8). Наиболее значимыми были гастроинтестинальные проявления ААС и отклонения со стороны центральной нервной системы (раздражительность, перепады настроения, снижение работоспособности).

Анализ клинических проявлений ААС у пациентов при назначении пробиотической терапии после завершения АБТ показал, что выраженность симптомов при COVID-19 была более значимой, чем при ОРВИ (рис. 9, 10). Исключение составило такое проявление, как развитие запора в течение месяца после перенесенной инфекции.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что развитие диареи у пациентов, которым при COVID-19 была назначена АБТ, отмечалось у достоверно большего числа больных как при назначении пробиотической терапии одновременно с АБТ (63,6%), так и после завершения курса АБТ (75,0%). Данный факт не позволяет напрямую сказать, что диарейный синдром у данных пациентов связан с АБТ ввиду того, что при COVID-19 одним из проявлений может быть гастроинтестинальный синдром. При этом нельзя исключить негативное влияние АБТ на гастроинтестинальные проявления COVID-19. Данный факт лишний раз подчеркивает, что необоснованность назначения АБТ при вирусных инфекциях может пролонгировать их течение и повысить риски антибиотик-ассоциированных осложнений.

В ходе исследования было установлено, что, вне зависимости от пробиотической терапии, клинические проявления, связанные с нарушениями со стороны центральной нервной системы, отмечались у большего числа больных при COVID-19 (раздражительность, перепады настроения, снижение работоспособности, бессонница, поверхностный или беспокойный сон). Данный факт свидетельствует скорее не о проявлениях ААС у данных пациентов, а о патогенетическом влиянии НКИ, описанном в исследованиях других авторов [6-9].

Таким образом, как показало настоящее исследование, при ОРВИ, включая НКИ, вызванную вирусом SARS-CoV-2, назначение антибактериальных препаратов патогенетически не оправданно и повышает риск развития ААС. При необходимости использования антибактериальных препаратов у данной категории пациентов наиболее целесообразно назначать пробиотическую терапию одновременно с антибактериальным лекарственным средством. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. 169 с.
[Petri, A. Visual medical statistics / A. Petri, K. Sebin. Moskva : GEOTAR-MED, 2010. P. 169.]
2. Szajewska H., Canani R. B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Orel R., Shamir R., Vandenplas Y., van Goudoever J. B., Weizman Z.; ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics

for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62 (3): 495-506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081. PMID: 26756877.

3. Wang Nana, Wang Song, Xu Baofeng, Liu Fei, Huo Guicheng, Li Bailliang. Alleviation Effects of Bifidobacterium animalis subsp. lactis XLTG11 on Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice // Microorganisms. 2021; 9: 2093. 10.3390/microorganisms9102093.
4. Guo Q., Goldenberg J. Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database Syst Rev. 2019; 4 (4): CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5. PMID: 31039287; PMCID: PMC6490796.
5. Демьяновская Е. Г., Крыжановский С. М., Васильев А. С., Шмырев В. И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации // Лечащий Врач. 2021; 2 (24): 54-60.
[Demyanovskaya E. G., Kryzhanovsky S. M., Vasiliev A. S., Shmyrev V. I. Neurological aspects of COVID-19. Management of patients with neurological diseases considering epidemiological situation // Lechaschi Vrach. 2021; 2 (24): 54-60.]
6. Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д., Баранов А. А., Батышева Т. Т., Вашакмадзе Н. Д., Вершинина М. Г., Вишнева Е. А., Глазырина А. А., Гордеева О. Б., Дьяконова Е. Ю., Жолобова Е. С., Заболотский Д. В., Зверева Н. Н., Зеленкова И. В., Иванов Д. О., Кайтукова Е. В., Каркашадзе Г. А., Коновалов И. В., Крючко Д. С. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. М., 2020. Том Версия 2.
[Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Aleksandrovich Yu. S., Alekseyeva Ye. I., Bakradze M. D., Baranov A. A., Batysheva T. T., Vashakmadze N. D., Vershinina M. G., Vishneva Ye. A., Glazyrina A. A., Gordeyeva O. B., D'yakonova Ye. Yu., Zholobova Ye. S., Zabolotskiy D. V., Zvereva N. N., Zelenkova I. V., Ivanov D. O., Kaytukova Ye. V., Karkashadze G. A., Kononov I. V., Kryuchko D. S. i dr. Moskva, 2020. Tom Versiya 2.]
7. De Kosky S. T., Kochanek P. M., Valadka A. B., Clark R. S. B., Chou S. H., Au A. K., Horvat C., Jha R. M., Mannix R., Wisniewski S. R., Wintermark M., Rowell S. E., Welch R. D., Lewis L., House S., Tanzi R. E., Smith D. R., Vittor A. Y., Denslow N. D., Davis M. D., Glushakova O. Y., Hayes R. L. Blood Biomarkers for Detection of Brain Injury in COVID-19 Patients // J Neurotrauma. 2021; 38 (1): 1-43. DOI: 10.1089/neu.2020.7332. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33115334; PMCID: PMC7757533.
8. Jarrahi A., Ahluwalia M., Khodadadi H., da Silva Lopes Salles E., Kolhe R., Hess D. C., Vale F., Kumar M., Baban B., Vaibhav K., Dhandapani K. M. Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here? // J Neuroinflammation. 2020; 17 (1): 286. DOI: 10.1186/s12974-020-01957-4. PMID: 32998763; PMCID: PMC7525232.

9. Khan S., Siddique R., Hao X., Lin Y., Liu Y., Wang X., Hua L., Nabi G. The COVID-19 infection in children and its association with the immune system, prenatal stress, and neurological complications // Int J Biol Sci. 2022; 18 (2): 707-716. DOI: 10.7150/ijbs.66906. PMID: 35002519; PMCID: PMC8741858.

Сведения об авторах:

Голден Лика Борисовна, педиатр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15; antonina@ploskireva.com

Плоскирева Антонина Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заместитель директора по клинической работе Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; antonina@ploskireva.com


Information about the authors:

Lika B. Golden, pediatrician of the State Budgetary healthcare institution of the city of Moscow Infectious Clinical Hospital No.2 Department of Health of the City of Moscow; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; antonina@ploskireva.com

Antonina A. Ploskireva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Deputy Director for Clinical Work of the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; antonina@ploskireva.com

Поступила/Received 29.11.2022

Принята в печать/Accepted 01.12.2022

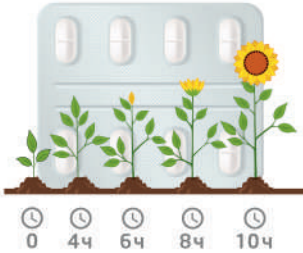


БИОВЕСТИН®
ЖИВЫЕ БИФИДОБАКТЕРИИ


28 флаконов

Живые бифидобактерии + метаболиты + бифидогенные факторы роста

Лиофилизированные пробиотики
(капсулы, таблетки, порошок):
активация через 8-10 часов.



ЖИДКИЙ ПРОБИОТИК «БИОВЕСТИН»
Активен с **первых минут** приёма!




ВЕВЕДЕНИЕ БИОВЕСТИНОВ В ДИЕТУ ПАЦИЕНТОВ:

- Снижает клинические проявления антибиотик-ассоциированного синдрома на фоне приема антибиотиков.
- Снижает длительность и выраженность симптомов при острой кишечной инфекции различной этиологии.
- На этапе реабилитации способствует быстрой нормализации иммунных параметров.
- Способствует формированию местного барьера иммунной системы на слизистых оболочках по месту введения за счет восстановления выработки *slgA*.

Рекомендации по применению Биовестина основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований:

1. Т.И.Рибиченко, Г.А.Сасыкина, Е.П.Тимофеева и др. «Использование Биовестина в лечении дисбактериоза у детей». Вопросы практической педиатрии. 2016; Том 11, № 1, С. 57-60.
2. В.А. Чаркина, А.Б. Косылова, И.И. Калмыкова и др. «Влияние оральное формы Биовестина на динамику воспалительных симптомов у детей с хроническим запором и дисбактериозом». Российская педиатрия. 2016; Том 24, № 3, С. 43-46.
3. Киселева Е.В. «Эффективность пробиотиков и комбинированное лечение больных острой гнойной пиелонефритом». Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Саратов 2011. С. 29-30.
4. И.В. Кухтаева, А.М. Калмыкова, Т.И. Рибиченко и др. «Восстановление местного иммунитета и микробиоты у детей с запором и дисбактериозом». Вестник ННУ. 2006; Т.4, вып.1, С.39-42.



Новосибирск, Научград Кольцово.
www.biovestin.ru
Горячая линия 8-800-500-33-43.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

© реклама © СГР RU.77.99.88.003.E0001573.04.16 от 12.04.2016 г.
зарегистрировано для детей с рождения.

Эффективность нутритивной поддержки при комплексном восстановительном лечении пациентов, перенесших COVID-19

А. А. Зуйкова, ORCID: 0000-0003-2392-3134, zuikova-terapia23@mail.ru

Д. Ю. Бугримов, ORCID: 0000-0002-4763-4153, danikst@mail.ru

О. Н. Красноруцкая, ORCID: 0000-0003-4796-7334, 89805520393onk@gmail.com

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. Последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции стали не менее актуальными, чем симптоматика острого течения данного инфекционного заболевания. Разнообразные физические, когнитивные и нейропсихические симптомы, возникшие вследствие перенесенной инфекции COVID-19, формируют клиническую картину постковидного синдрома, проявляющегося длительными функциональными ограничениями, которые негативно сказываются на качестве жизни реконвалесцентов. Практический опыт восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом показал, что базовым условием успешного оказания помощи является мультидисциплинарный подход: комплекс процедур — дозированная и адекватно подобранная лечебная физкультура, дыхательная гимнастика с применением респираторных тренажеров, массаж, психотерапия, физиотерапия (включая ингаляции), электро- и магнитотерапия, вибротерапия, гипербарическая оксигенация, рефлексотерапия, а также нутритивная поддержка. Нутритивная поддержка пациентов с постковидным синдромом рассматривается как один из компонентов комплексного восстановительного лечения, направленного на коррекцию системной вирусной воспалительной реакции и метаболического статуса у больных COVID-19. В статье проанализирован практический опыт применения программ восстановительного лечения пациентов с COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций с включением в обязательную часть нутритивной поддержки, основанной на витаминно- и ДНК-содержащих биологических активных добавках. Результаты исследования доказывают тот факт, что адекватная коррекция физического и нейропсихического статусов в сочетании с полноценной нутритивной поддержкой пациентов с различной степенью выраженности течения постковидного синдрома является неотъемлемой частью восстановительного лечения. Комплексное восстановительное лечение пациентов с COVID-19, основанное на индивидуальном подборе не только физических и физиотерапевтических схем лечения, но и нутритивной поддержке, позволит избежать многих отрицательных последствий патологии.

Ключевые слова: восстановительное лечение, постковидный синдром, нутритивная поддержка.

Для цитирования: Зуйкова А. А., Бугримов Д. Ю., Красноруцкая О. Н. Эффективность нутритивной поддержки при комплексном восстановительном лечении пациентов, перенесших COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 74-78. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.012

The effectiveness of nutritional support in the complex rehabilitation treatment of patients after COVID-19

Anna A. Zuikova, ORCID: 0000-0003-2392-3134, zuikova-terapia23@mail.ru

Daniil Yu. Bugrimov, ORCID: 0000-0002-4763-4153, danikst@mail.ru

Olga N. Krasnorutskaya, ORCID: 0000-0003-4796-7334, 89805520393onk@gmail.com

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N. N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The consequences of a new coronavirus infection have become no less relevant than the symptoms of an acute course of an infectious disease. A variety of physical, cognitive, and neuropsychic symptoms that arose as a result of the transferred COVID-19 form the clinical picture of the post-COVID syndrome, which is manifested by long-term functional limitations that negatively affect the quality of life of patients. Practical experience in the rehabilitation treatment of patients with post-COVID syndrome has shown that the basic condition for successful patient care is a multidisciplinary approach: a set of procedures — dosed and adequately selected physiotherapy exercises, breathing exercises using respiratory simulators, massage, psychotherapy, physiotherapy (including inhalations), electro — and magnetotherapy, vibration therapy, hyperbaric oxygen therapy, reflexology, as well as nutritional support. Nutritional support for patients with post-COVID syndrome is considered as one of the components of complex rehabilitation treatment aimed at correcting the systemic

viral inflammatory response and metabolic status in patients with COVID-19. The article analyzes the practical experience of using rehabilitation treatment programs for patients with COVID-19 in outpatient medical organizations with inclusion in the mandatory part of nutritional support based on vitamin and DNA-containing biologically active supplements. The results of the study prove the fact that adequate correction of physical and neuropsychic status in combination with full nutritional support for patients with varying degrees of severity of post-COVID syndrome is an integral part of rehabilitation treatment. Comprehensive rehabilitation treatment of patients with COVID-19, based on the individual selection of not only physical and physiotherapeutic treatment regimens, but also nutritional support, will help to avoid many of the negative consequences of the pathology.

Keywords: rehabilitation treatment, post-COVID syndrome, nutritional support.

For citation: Zuikova A. A., Bugrimov D. Yu., Krasnorutskaya O. N. The effectiveness of nutritional support in the complex rehabilitation treatment of patients after COVID-19 // *Lechaschi Vrach.* 2022; 12 (25): 74–78. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.012

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 стала главным вызовом для мировой системы здравоохранения [1] — заболевание опасно не только клиническими проявлениями острого течения (вирусной пневмонией, реактивностью синдромов цитокинового шторма и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), но и как ранними, так и отсроченными последствиями — физическими, когнитивными и нейropsychическими нарушениями у пациентов [2, 3], а связанные с этим функциональные ограничения могут сохраняться еще длительное время и негативно сказываться на качестве жизни пациентов [4, 5].

По мнению экспертов ВОЗ, особенностью постковидного синдрома являются серьезные нарушения физического состояния у более чем половины пациентов, связанные с патоморфологическими изменениями эндотелиальных структур сосудистого русла [6, 7]. Зарубежные ученые считают, что множественные физические, эмоциональные и социальные проблемы, возникшие у пациентов с COVID-19 после острой фазы, должны корректироваться в рамках комплексных программ реабилитации, включая немаловажную нутритивную поддержку [8]. Российские специалисты не остались в стороне от проблемы: для пациентов с COVID-19 действуют программы восстановительного лечения и реабилитации, а согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ все медицинские организации (стационары, дневные стационары, амбулаторно-поликлинические подразделения), занимающиеся лечением таких пациентов, стали основным местом их восстановительного лечения после вирусной пневмонии [9].

Практический опыт восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом подтвердил, что базовым условием успешного оказания помощи пациентам является мультидисциплинарный подход: комплекс процедур — дозированная и адекватно подобранная лечебная физкультура, дыхательная гимнастика с применением респираторных тренажеров, массаж, психотерапия, физиотерапия (включая ингаляции), электро- и магнитотерапия, вибротерапия, гипербарическая оксигенация, рефлексотерапия. Неотъемлемой частью восстановительного лечения является комплексная нутритивная поддержка. При этом коррекция нарушений питания, в том числе витаминной и микронутриентной недостаточности, играет существенную роль в профилактике и лечении постковидного синдрома [10]. У специалистов имеется большой опыт по профилактике и лечению многих инфекционных заболеваний, который свидетельствует о том, что оптимальное поступление в организм пациента микронутриентов играет важную роль в поддержании иммунитета, повышении функциональных резервов организма, уменьшении риска инфицирования, продолжительности и тяжести заболевания.

В этом аспекте важное внимание уделяется роли витаминов группы В, а также ряда биологически активных веществ (минералов, производных нуклеиновых кислот) [11].

Реабилитологи рекомендуют пациентам с постковидным синдромом витамины группы В, играющие ключевую роль в функционировании клеточного иммунитета, свертывающей системы крови и энергетическом обмене [12, 13]. Витамины способствуют правильной активации иммунного ответа, снижают уровень провоспалительных цитокинов, улучшают дыхательную функцию, поддерживают целостность эндотелия, предотвращают гиперкоагуляцию. Все эти факторы и могут способствовать сокращению сроков пребывания в стационаре [14]. Дефицит этой группы витаминов может значительно ухудшить резистентность организма и привести к гиперергической воспалительной реакции [14].

Фрагменты нуклеиновых кислот при попадании в организм человека оказывают ряд универсальных эффектов и являются настоящим источником жизненной энергии. Они способствуют восстановлению функции барьерных органов (печени, селезенки, кишечника), костного мозга; моделируют функции иммунной системы: увеличивают количество лимфоцитов, стимулируют фагоцитоз, восстанавливают бактерицидную активность лейкоцитов, усиливают антителиобразование, подавляют хроническое воспаление. Их эффект в организме проявляется восстановлением и поддержанием интегрального и иммунологического гомеостаза, восполнением недостаточной активации адаптивных звеньев (приобретенных) иммунных механизмов, необходимых для полноценной жизнедеятельности человека [20].

Таким образом, потребление достаточного количества витаминов и биологически активных веществ с пищей критически необходимо для обеспечения правильного функционирования иммунной системы и поддержания функциональных резервов организма. Влияние на иммунную систему происходит через экспрессию генов, активацию клеток и модификацию сигнальных молекул. Кроме того, различные пищевые ингредиенты являются детерминантами микробного состава кишечника и впоследствии формируют иммунные реакции. Дополнительный прием витаминов группы В может быть полезен как для профилактики инфицирования и поддержки иммунитета во время болезни COVID-19, так и в комплексе реабилитации пациентов с постковидным синдромом. В связи с этим биологически активные добавки к пище с более высоким содержанием витаминов, микроэлементов и ряда пищевых веществ являются разумной дополнительной терапией как во время активной фазы заболевания COVID-19, так и в период реконвалесценции. Однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективных дозировок определенных микронутриентов и витаминов для снижения проявлений постковидного синдрома. Особенно актуально

это для пожилых людей, имеющих повышенный риск тяжелого течения заболевания НКИ и постковидного синдрома.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в отделениях восстановительного лечения и реабилитации (дневной стационар) амбулаторно-поликлинических медицинских организаций Воронежской области. Объектом исследования были 200 пациентов (средний возраст — $59,8 \pm 9,4$ года) с симптомами когнитивно-моторного и психокогнитивного дефицита в рамках постковидного синдрома, проходивших Программу восстановительного лечения для больных COVID-19 [15]. Всех участников исследования разделили на 2 группы: основная группа (ОГ) — 100 человек, которым к базовому восстановительному лечению добавлялась нутритивная поддержка биологически активной добавкой Эмотоцин® (производитель Galvex, Словакия, свидетельство о государственной регистрации АМ.01.0101.003R000390.08.22 от 10.08.2022) и референсная группа (РГ) — 100 человек, которые оставались только на базовом уровне поливитаминного лечения (ПВЛ). Эмотоцин® содержит комплекс витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_7 , B_9 , B_{12}) и натриевую соль ДНК, что позволяет оказывать на организм комплексные эффекты: иммуномодулирующий, противовоспалительный, антиоксидантный, цитопротективный, регенераторный, нейропротекторный и метаболический. Эмотоцин® назначался по 1 таблетке под язык 2 раза в день до ее полного рассасывания, продолжительность применения составила 45 дней. В период всей ПВЛ участники исследования находились под наблюдением специалистов широкого профиля, оценивавших маркеры эффективности купирования симптомов постковидного синдрома.

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивали с помощью опросника для первичной самооценки здоровья перенесших НКИ [16], результаты которой позволяли выявить степень качества жизни: высокую (80–100 баллов), среднюю (60–79 баллов), низкую (40–59 баллов) и крайне низкую (от 39 баллов и ниже).

Физический статус (ФС) участников исследования определялся при помощи STS-теста для оценки физического состояния пациента, SPPB-комплекса (оценка коротких физических нагрузок) и индекса Бартеля [17, 18]. Совокупность показателей позволяла рандомизировать пациентов на группы с мягкими нарушениями ФС (70–100 баллов); умеренными — средняя производительность ФС (40–69 баллов) и тяжелыми нарушениями — неэффективная производительность ФС (от 39 баллов и ниже) [17].

Для оценки нейропсихического статуса (НПС) пациентов использовалась Шкала LCH-NHS Trust, разработанная специалистами Leeds Teaching Hospitals (UK) [19] специально для отделений восстановительного лечения и реабилитации пациентов с COVID-19. Совокупность показателей позволила рандомизировать участников на группы с мягкими (70–100 баллов), умеренными (40–69 баллов) и тяжелыми нарушениями НПС (от 39 баллов и ниже).

Все исследования проводились в двух точках: до начала программы восстановительного лечения и после ее завершения

(спустя 45 дней). Интерпретация результатов осуществлялась терапевтом. Статистическая обработка данных проводилась стандартными методами вариационной статистики с помощью пакетов программ Excel 2010, Statistica 10.0, SPSS for Windows.

Результаты исследований

До начала восстановительного лечения пациентов с симптомами постковидного синдрома анализ КЖ выявил преимущественно среднюю степень (65,3% пациентов группы ОГ и 61,4% пациентов группы РГ), а также низкую степень проявления (21,1% в группе ОГ и 19,2% в группе РГ), 13,6% и 19,4% больных соответственно имели крайне низкую степень КЖ после перенесенного заболевания НКИ. Стоит отметить, что у пациентов старше 65 лет до начала ПВЛ в 85% случаях наблюдались довольно низкие показатели КЖ (в диапазоне от 35 до 55 баллов) в обеих группах исследования. Нарушения ФС отмечались у всех участников исследования: мягкие — у 36,7% пациентов группы ОГ и 34,7% — группы РГ; умеренные — у 42,4% пациентов группы ОГ и 43,1% — группы РГ; тяжелые — у 20,9% и 22,2% пациентов соответственно. У обследованных участников исследования старше 65 лет изменения ФС носили преимущественно умеренный и тяжелый характер (табл.).

Состояние НПС в большинстве случаев носило умеренный характер изменений (52,3% пациентов группы ОГ и 56,7% пациентов группы РГ), мягкие нарушения имелись у 26,7% и 22,5% пациентов соответственно. У остальных участников исследования были мягкие нарушения НПС. У пациентов старше 65 лет умеренные нарушения НПС выявлены более чем в 70% случаев в обеих группах исследования.

Объективные изменения КЖ, ФС и НПС у пациентов после проведенной реабилитационной терапии с применением соответствующих программ восстановительного лечения и нутритивной поддержки представлены в табл. Сокращение общего суммарного количества баллов, определяющих степень выраженности нарушений КЖ, ФС и НПС у пациентов, выявлено во всех группах исследования — таким образом, применение базовой ПВЛ оказывало положительный эффект. Но включение в нутритивную поддержку биологической добавки Эмотоцин® оказывало более заметный объективный эффект: у пациентов повышалась выносливость, качественнее становилось выполнение всех нагрузочных тестов, исчезали мышечная слабость и субъективное ощущение болезненности в мышцах, увеличивался период времени напряженного выполнения физических нагрузок. Особо обратил на себя внимание тот факт, что у пациентов, принимавших Эмотоцин® и имевших легкие нарушения ФС, происходило полное восстановление ранее утраченных мышечных функций. Практически у всех пациентов группы ОГ (ПВЛ + Эмотоцин®) установлена положительная динамика восстановления ФС.

У пациентов, проходивших ПВЛ в сочетании с БАД Эмотоцин®, значимо уменьшались баллы нарушения НПС, что проявлялось снижением выраженности когнитивных расстройств (нарушений памяти, внимания, раздражительности

Динамика исследуемых показателей у пациентов в исследовании, баллы [таблица составлена авторами] / Dynamics of the studied parameters in patients in the study, points [table compiled by the authors]

Таблица

	КЖ		ФС		НПС	
	до	после	до	после	до	после
ПВЛ	62,6 ± 10,3	64,7 ± 6,9	58,7 ± 11,3	62,9 ± 5,8	59,2 ± 9,1	63,8 ± 7,7
ПВЛ + Эмотоцин®	61,4 ± 9,9	75,3 ± 8,8	60,1 ± 9,8	73,8 ± 6,9	59,7 ± 10,5	70,5 ± 6,4

и тревоги). Объективно: у пациентов группы ОГ уходила усталость, повышалась эмоциональная устойчивость, исчезала бессонница. Особо обращает на себя внимание тот факт, что у четверти пациентов группы ОГ (ПВЛ + Эмотоцин®) после прохождения восстановительного лечения вообще отсутствовали признаки нарушения НПС, а в референсной группе (базовая ПВЛ) таких пациентов не выявлено, но у 3 установлено утяжеление симптомов НПС.

После проведенного восстановительного лечения с нутритивной поддержкой биологической активной добавкой Эмотоцин® КЖ пациентов заметно изменялось, преимущественно за счет ролевого физического функционирования и социальной активности. При этом стоит отметить, что у 15% пациентов группы РГ (только базовая ПВЛ) показатели КЖ не изменились вообще.

В результатах исследования особо выделяется группа пациентов в возрасте старше 65 лет, принимавших Эмотоцин®: у 56,2% больных этого возраста значительно повысилось КЖ, а более чем у 30% возросла роль физического функционирования, социальная же активность увеличилась у четверти пациентов этой возрастной группы.

Выводы

Включение в Программу восстановительного лечения пациентов с постковидным синдромом в качестве нутритивной поддержки биологической активной добавки Эмотоцин® способствовало более клинически выраженному терапевтическому эффекту по сравнению с базовыми терапевтическими подходами:

- улучшению общего ФС: повышению выносливости на 27-30%, интенсивности на 15-20% и напряженности — на 10-12% выполнения физических нагрузок, а также повышению жизненного тонуса в виде роста КЖ на 25% у пациентов с постковидным синдромом;

- повышению адаптации к психологическим и физическим факторам: переутомление и ощущение стресса исчезали у трети участников исследования, когнитивная деятельность при умственных нагрузках улучшалась у 28% пациентов;

- более быстрому восстановлению после перенесенной НКИ: положительная динамика повышения КЖ наблюдалась у всех пациентов;

- поддержанию активности и КЖ у лиц старше 65 лет: повышение адаптации к физическим нагрузкам у 25% пациентов, усиление интенсивности физической активности у трети участников исследования; устранение бессонницы и раздражительности у 32% пациентов, повышение эмоциональной устойчивости у 18% пациентов данной возрастной группы; социальная активность повышалась у 40% пациентов.

Практические рекомендации

Нутритивная поддержка биологической активной добавкой Эмотоцин® возможна не только у пациентов, перенесших НКИ и страдающих постковидным синдромом. Активные компоненты Эмотоцин® оказывают иммуномодулирующий, противовоспалительный, антиоксидантный, цитопротективный, нейропротекторный и метаболический эффекты, позволяющие применять его для широкого круга пациентов вне зависимости от возраста и заболеваний, связанных

ЗАЩИТИ ИММУНИТЕТ ОТ СТРЕССА!

ЭМОТОЦИН

- ◆ Натриевая соль ДНК
- ◆ 8 витаминов В группы:
B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12

Компоненты способствуют*:

- восстановлению и поддержанию иммунитета
- снижению рисков инфекционных заболеваний
- повышению адаптации к стрессам
- более быстрому восстановлению после острых и обострения хронических заболеваний



*Инструкция по применению БАД Эмотоцин СГР АМ.01.01.01.003.R.000390.08.22 от 10.08.2022

www.emotocin.ru

Производитель: Galvex, Словакия. Импортёр в РФ: ООО "ФармПак"

с нарушением врожденного иммунного ответа, постинфекционными расстройствами тканевого и клеточного метаболизма, а также для восполнения потребности в витаминах. КЖ пациента — это интегральная характеристика, включающая в себя физическое, психологическое и социальное функционирование. Применение БАД Эмотонин® необходимо широкому кругу людей, не только страдающих постинфекционными нарушениями, но и имеющих в анамнезе длительные хронические воспалительные заболевания органов малого таза, бронхолегочной системы, онкологические заболевания, а также в гериатрической практике. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update. 9 February 2021.
- De Biase S., Cook L., Skelton D. A., Witham M., ten Hove R. The COVID-19 rehabilitation pandemic // *Age Ageing*. 2020.
- Bartlo P., Bauer N. Pulmonary Rehabilitation Post-Acute Care for Covid-19 (PACER). Available at: https://youtu.be/XjY_703Qpd8 accessed 11.05.2020.
- Klok F. A., Boon G. J. A. M., Barco S., et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 // *Eur Respir J*. 2020; 56: 2001494 [https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020].
- Steardo L., Steardo L. Jr., Zorec R., et al. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19 // *Acta Physiol*. 2020; 229: e13473. DOI: 10.1111/apha.13473.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA*. 2020; 324 (6): 603-605.
- WHO Media Center 2021: Epidemiological and Operational updates. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
- Pietrobelli A., Pecoraro L., Ferruzzi A., et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study // *Obesity*. 2020; 28: 1382-1385. [https://doi.org/10.1002/oby.22861].
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9. 26.10.2020. МЗ РФ. 236 с. [Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) / Temporary guidelines // *Versiya 9*. (26.10.2020). MZ RF. P. 236.]
- Тутельян В. А., Никитюк Д. Б., Бурляева Е. А., Хотимченко С. А., Батулин А. К., Стародубова А. В. и др. COVID-19: новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения // *Вопросы питания*. 2020; 3 (89): 6-13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10024>.
- Tuteliyan V. A., Nikityuk D. B., Burlayeva Ye. A., Khotimchenko S. A., Baturin A. K., Starodubova A. V. i dr. COVID-19: new challenges for medical science and practical healthcare // *Voprosy pitaniya*. 2020. T. 89, № 3. S. 6-13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10024>.
- Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J., Gómez-Zorita S., Kajarabille N., Léniz A., et al. Key aspects in nutritional management of COVID-19 patients // *J. Clin. Med*. 2020; 8 (9). Article ID 2589. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082589>.
- Beigomhamadi M. T., Bitarafan S., Hoseindokht A., et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2020; 21: 614. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04547-0>.
- Aman F., Masood S. How Nutrition can help to fight against COVID-19 pandemic // *Pak. J. Med. Sci*. 2020; 36: S121-S123. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2776>.
- Shakoor H., Feehan J., Al Dhaheri S. A., Ali I. H., Platat C. L., et al. Immune boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? // *Maturitas*. 2021; 143: 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>.
- Зуйкова А. А., Бугримов Д. Ю., Красноруцкая О. Н. с соавт. Практический опыт применения программ восстановительного лечения пациентов после COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций // *Лечащий Врач*. 2020; 12: 54-61. [Zuykova A. A. Practical experience in the application of rehabilitation treatment programs for patients after COVID-19 in outpatient medical organiza-

- tions / A. A. Zuykova, D. Yu. Bugrimov, O. N. Krasnorutskaya s soavt. // *The Lechaschi Vrach Journal*, 2020. № 12. S. 54-61.]
- Чучалин А. Г., Аметов А. С., Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Мартынов М. Ю., Мишланов В. Ю., Мосолов С. Н., Потехаев Н. Н., Солдатов Д. Г. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации // *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 599-612. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612. [Chuchalin A. G., Ametov A. S., Arutyunov G. P., Drapkina O. M., Martynov M. Yu., Mishlanov V. Yu., Mosolov S. N., Potekayev N. N., Soldatov D. G. Questionnaire for the initial self-assessment of the health of patients with a new coronavirus infection: recommendations of the Interdisciplinary Expert Council for screening for symptoms of post-COVID period during in-depth medical examination. // *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 599-612. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612.]
 - Stefano B., Bruno B., Ilaria P. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalization // *Spruit European Respiratory Journal*. 2020; 56: 2002096. DOI: 10.1183/13993003.02096-2020/.
 - Bohannon R. W., Crouch R. 1-Minute sit-to-stand test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties // *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019; 39: 2-8. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000336.
 - Halpin S. J., McIvor C., Whyatt G. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation // *J. Med. Virol*. 2021; 93: 1013-1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
 - Филатов О. Ю., Назаров В. А. Образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии (обзор) // *Патогенез*. 2020; 4 (18): 4-15. [Filatov O. Yu. Pattern recognition receptors of innate immunity and their role in immunotherapy (review) / O. Yu. Filatov, V. A. Nazarov // *Patogenez*, T. 18, №4, 2020. P. 4-15.]

Сведения об авторах:

Зуйкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии 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; zuykova-terapia23@mail.ru

Бугримов Даниил Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии 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; danikst@mail.ru

Красноруцкая Ольга Николаевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии 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; 89805520393onk@gmail.com

Information about the authors:

Anna A. Zuykova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N. N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; zuykova-terapia23@mail.ru

Daniil Yu. Bugrimov, MD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N. N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia; danikst@mail.ru

Olga N. Krasnorutskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N. N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya Str., Voronezh, Russia; 89805520393onk@gmail.com

Поступила/Received 28.11.2022

Принята в печать/Accepted 01.12.2022

Отоневрологические и неврологические последствия острых инфекционных ЛОР-заболеваний

О. В. Зайцева, o.v.zaytseva@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2

Резюме. Острые респираторные инфекции нередко становятся причиной временной нетрудоспособности. По данным Всемирной организации здравоохранения, взрослые сталкиваются с острыми респираторными инфекциями приблизительно два раза в год. Течение острых респираторных вирусных инфекций часто сопровождается развитием осложнений. Второе по частоте встречаемости осложнение острой респираторной вирусной инфекции — это острый средний отит. Считается, что к трехлетнему возрасту острый средний отит однократно переносят как минимум 71% детей, к 7 годам жизни — 95%. В настоящее время клиническая картина острого среднего отита детально изучена, что позволяет говорить о 5 стадиях острого воспаления среднего уха: стадия острого евстахиита, стадия острого катарального воспаления, стадия острого гнойного воспаления, постперфоративная стадия и репаративная стадия. В России возбудителями острого среднего отита чаще всего являются *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, несколько реже — *Str. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Str. viridans*, анаэробы. Лечение при остром среднем отите прежде всего предполагает адекватную санацию носа и околоносовых пазух, налаживание оттока из среднего уха. По показаниям, с учетом возраста пациента и эпидемиологической ситуации назначают antimicrobные препараты. С учетом российских данных по антибиотикорезистентности препаратом первого выбора при остром среднем отите является амоксициллин, при рецидивирующем или тяжелом течении заболевания — амоксициллин с клавулановой кислотой. При назначении антибактериальных препаратов, особенно пероральных, необходимо помнить о таком побочном действии антибиотика, как диспепсические реакции (вздутие живота, боль, тошнота, диарея). На вероятность развития побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта оказывают влияние скорость всасывания препарата и его остаточная концентрация в кишечнике. Одним из способов уменьшения побочного действия антибактериальных препаратов на организм человека является применение диспергируемых таблеток. Кроме того, применение антибиотика в форме диспергируемых таблеток исключает возможность ошибок дозирования. Антибактериальная терапия проводится также при среднетяжелой и тяжелой формах синусита, а также при легкой форме рецидивирующего течения.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, отит, воспаление среднего уха, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Зайцева О. В. Отоневрологические и неврологические последствия острых инфекционных ЛОР-заболеваний // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 79-84. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.013

Otoneurological and neurological consequences of acute infectious ENT diseases

Olga V. Zaytseva, o.v.zaytseva@yandex.ru

Federal State Budgetary Institution The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30 b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract. Acute respiratory infections often cause temporary disability. According to the World Health Organization, adults experience acute respiratory infections approximately twice a year. The course of acute respiratory viral infections is often accompanied by the development of complications. The second most common complication of acute respiratory viral infection is acute otitis media. It is believed that by the age of three, acute otitis media is transferred once by at least 71% of children, by 7 years of age — 95%. Currently, the clinical picture of acute otitis media has been studied in detail, which allows us to speak about 5 stages of acute inflammation of the middle ear: the stage of acute eustachitis, the stage of acute catarrhal inflammation, the stage of acute purulent inflammation, the postperforative stage and the reparative stage. In Russia, the causative agents of acute otitis media are more often *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, somewhat less often *Str. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Str. viridans*, anaerobes. Treatment for acute otitis

media primarily involves adequate sanitation of the nose and paranasal sinuses, the establishment of an outflow from the middle ear. According to indications, taking into account the age of the patient and the epidemiological situation, antimicrobial drugs are prescribed. Taking into account Russian data on antibiotic resistance, the drug of first choice for acute otitis media is amoxicillin, and for recurrent or severe disease, amoxicillin with clavulanic acid. When prescribing antibacterial drugs, especially oral ones, it is necessary to remember such side effects of the antibiotic as dyspeptic reactions (bloating, pain, nausea, diarrhea). The likelihood of developing side effects from the digestive tract is influenced by the rate of absorption of the drug and its residual concentration in the intestine. One way to reduce the side effects of antibacterial drugs on the human body is the use of dispersible tablets. In addition, the use of the antibiotic and the form of dispersible tablets eliminates the possibility of dosing errors. Antibacterial therapy is also carried out for moderate and severe forms of sinusitis, as well as for a mild form of recurrent course.

Keywords: acute respiratory infections, otitis media, inflammation of the middle ear, antibiotic therapy.

For citation: Zaytseva O. V. *Otoneurological and neurological consequences of acute infectious ENT diseases* // *Lechaschi Vrach. 2022; 12 (25): 79-84. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.013*

Острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и уха, составляющие около 90% всех инфекционных заболеваний, являются самыми распространенными поводами визита пациентов к оториноларингологам, педиатрам, участковым терапевтам в связи с многообразием этиологических факторов (риновирусы, вирусы респираторно-синцитиальной инфекции, гриппа и парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, вирусы Коксаки (тип А и В) и ЕСНО), а также высокой изменчивостью и вирулентностью перечисленных возбудителей [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), взрослые дважды за год сталкиваются с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), которые нередко становятся причиной временной нетрудоспособности [3].

Второе по частоте осложнение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) — острый средний отит (ОСО) [4-6]. Считается, что ОСО к 3-летнему возрасту однократно переносят как минимум 71% детей, к 7 годам жизни — 95% [8]. Возраст «пика» выявляемости ОСО — 5-6 лет [9].

Следует помнить, что как при ОРВИ, так и при ОСО существует риск не жизнеугрожающего, но заметно влияющего на качество жизни осложнения — сенсоневральной тугоухости [10]. Необходимо учитывать, что при ОРВИ, осложненной или протекающей одновременно с ОСО, риск нарушения звуковосприятия возрастает, поскольку внутреннее ухо может получить двойной удар — воздействие бактериального агента, способного проникать через «вторичную барабанную перепонку», и нейроинфекции, к которой можно отнести многие респираторные вирусы.

В развитии ОСО в течение многих лет принято выделять 3 фазы: катаральную, гнойную и репаративную. Однако в настоящее время клиническая картина ОСО скрупулезно детализирована, что позволяет говорить о 5 стадиях острого воспаления среднего уха [7].

I. Стадия острого евстахиита — нарушение функции слуховой (евстахиевой) трубы из-за отека слизистой оболочки носоглотки, характерного для острых респираторно-вирусных заболеваний. Тубарная дисфункция ведет к формированию отрицательного давления в барабанной полости и транссудации жидкости. Отоскопически наблюдается втяжение барабанной перепонки, укорочение светового конуса. В этот период могут появляться шум в ухе, ощущение заложенности, аутофония [8]. Слух при остром тубоотите незначительно снижается за счет нарушения звукопроведе-

ния преимущественно на низких частотах. Иногда больные отмечают улучшение слуха после зевания или проглатывания слюны, сопровождающихся открыванием просвета слуховой трубы [9].

Проподимость слуховых труб (5 степеней) определяют при проведении тимпанометрии и/или с помощью простых тестов:

1. Проба с простым глотанием. Если проподимость слуховых труб у пациента нормальная, то при глотании он ощущает «треск» в ушах.

2. Проба Тойнби (глотание при прижатых крыльях носа). Пациент зажимает нос и делает глотательные движения. При хорошей проподимости слуховых труб также ощущается «треск» в ушах.

3. Проба Вальсальвы (натуживание при прижатых к перегородке крыльях носа).

4. Продувание по Политцеру (с помощью специального баллона).

5. Катетеризация слуховых труб.

II. Стадия острого катарального воспаления. Появляется боль в ухе за счет сдавления болевых рецепторов экссудатом. Общее состояние пациента ухудшается, возникает субфебрилитет. Отоскопически барабанная перепонка гиперемирована и утолщена, опознавательные знаки определяются с трудом или не определяются. Аудиологически и камертонално фиксируется кондуктивная тугоухость.

III. Стадия острого гнойного воспаления обусловлена инфицированием среднего уха через слуховую трубу. В экссудате повышается содержание нейтрофилов, серозный экссудат «нагнаивается». На фоне усиления боли в ухе нарастают симптомы интоксикации: ухудшается общее состояние, температура достигает фебрильных цифр. Отоскопически наблюдаются выраженная гиперемия барабанной перепонки, отсутствие опознавательных знаков, выбухание или перфорация барабанной перепонки. Аудиометрия и камертональное исследование свидетельствуют о кондуктивной тугоухости.

IV. Постперфоративная стадия. Боль в ухе стихает, иногда одномоментно, общее состояние больного постепенно нормализуется. Отоскопически определяется перфорация барабанной перепонки, из которой поступает гнойное отделяемое. Характерна кондуктивная тугоухость.

V. Репаративная стадия. Во время этой стадии воспаление в среднем ухе купируется, перфорация закрывается рубцом [8].

Следует учитывать сложности диагностики отита у детей раннего возраста из-за ограниченного вербального контакта и затруднений при отоскопии [11].

Микробиологическая диагностика при ОСО возможна при проведении парацентеза или тимпанопункции, а также при наличии перфорации барабанной перепонки. Многочисленные исследования в США, Европе и Японии показали, что самыми распространенными возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae*, нетипируемые штаммы *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стрептококки группы А и *S. aureus* (в порядке встречаемости). Считается, что наиболее тяжелое течение, без склонности к саморазрешению, имеет пневмококковый ОСО [12].

В России возбудителями ОСО чаще являются (в порядке встречаемости): *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, несколько реже — *Str. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Str. viridans*, анаэробы [12].

Лечение при ОСО прежде всего предполагает адекватную санацию носа и околоносовых пазух, налаживание оттока из среднего уха.

При сохранности барабанной перепонки для купирования болевого синдрома применяют многокомпонентные ушные капли. Возможно назначение анальгетиков и нестероидных противовоспалительных и антигистаминных препаратов. При усугублении клинической симптоматики целесообразны тимпанопункция или парацентез. При наличии перфорации барабанной перепонки вводят ушные капли, содержащие неототоксичные антибактериальные препараты.

По показаниям и с учетом возраста пациента и эпидемиологической ситуации назначают антимикробные препараты [13, 14].

Учитывая типичных возбудителей ОСО и российские данные об антибиотикорезистентности, препаратом первого выбора при ОСО является амоксициллин, при рецидивирующем или тяжелом течении — амоксициллин с клавулановой кислотой [8].

На российском рынке в рамках линейки антибиотиков (АБ) «Экспресс» присутствуют препараты Амоксициллин Экспресс и Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс, которые выпускаются в форме диспергируемых таблеток. Препараты представлены в четырех дозировках: Амоксициллин Экспресс — 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг; Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс — 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг, 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг. Диспергируемые таблетки с широкой линейкой выпуска позволяют четко дозировать препараты и эффективно использовать их также в педиатрической практике.

Амоксициллин Экспресс и Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс можно проглотить, запивая водой [33] (более привычный способ для взрослых пациентов), либо растворить в воде и выпить (подходит для детей и взрослых пациентов с проблемами при проглатывании) [32, 33]. В детском возрасте чаще всего используются жидкие лекарственные формы в виде сиропов или суспензий. После вскрытия упаковки сиропа или разведения гранул для приготовления суспензии данные лекарственные формы имеют очень малый срок хранения, так как активные лекарственные компоненты находятся в нестабильной форме. Кроме того, использование АБ в виде суспензии, самостоятельно приготовленной

из порошка родителями, увеличивает риск ошибок дозирования, что может привести как к недостаточной эффективности лечения из-за уменьшения концентрации АБ в приготовленной суспензии, так и повысить риск неблагоприятных побочных реакций при увеличении содержания в ней АБ. Применение диспергируемых таблеток исключает возможность указанных ошибок дозирования, так как концентрация АБ в разовой дозе суспензии, приготовленной *ex tempore* из одной диспергируемой таблетки, строго соответствует его содержанию в указанной таблетке [34]. Принимая во внимание особенности различных форм выпуска пероральных АБ, ВОЗ при назначении АБ внутрь рекомендует использовать диспергируемые таблетки [35].

При назначении антибактериальных препаратов, особенно пероральных, необходимо помнить о таком побочном действии АБ, как диспепсические реакции (вздутие живота, боль, тошнота, диарея). На вероятность развития побочного действия со стороны пищеварительного тракта оказывают влияние скорость всасывания препарата и его остаточная концентрация в кишечнике. Одним из способов уменьшения побочного действия антибактериальных препаратов на организм человека является применение диспергируемых таблеток. Данная лекарственная форма производится по технологии прямого прессования с применением гранулирования, что позволяет препарату при контакте с водным раствором распадаться на микрогранулы [34].

АБ в форме диспергируемых таблеток имеют стабильную кинетику и менее зависимы от pH среды растворения по сравнению с другими формами [36]. Разрушение микрогранул и дисперсия активного вещества под воздействием растворителя происходят в течение промежутка времени от 30 сек до 2–3 мин. В связи с тем что попадание растворителя в микрогранулы отсрочено по времени, это позволяет доставить активное вещество в двенадцатиперстную кишку и верхний отдел тонкого кишечника, где находится зона окна абсорбции. Щелочная среда этих отделов кишечника активизирует равномерное высвобождение лекарственного вещества из микрогранул [34]. Это приводит к тому, что активное вещество антибактериального препарата равномерно высвобождается только в области максимальной абсорбции и сопровождается более полной всасываемостью и минимизацией остаточной концентрации в кишечнике. Чем меньше остаточная концентрация АБ в кишечнике, тем меньше раздражающее воздействие на слизистую оболочку и токсическое действие на нормальную микрофлору. Это повышает биодоступность антибактериального препарата, прогнозируемую эффективность и безопасность и снижает вероятность развития побочных реакций [34].

При остром воспалении среднего уха особое внимание необходимо уделять восстановлению функции слуховой трубы. Для уменьшения отека в области ее носоглоточного устья и восстановления ее вентиляционной и дренирующей функций рекомендуется использование местных (назальных) деконгестантов, которые необходимо закапывать в нос при запрокинутой назад голове.

Нормализации функции слуховой трубы способствуют использование топических деконгестантов, а также гимнастики и продувание слуховых труб, назначаемые только после купирования воспаления в носу и носоглотке [15].

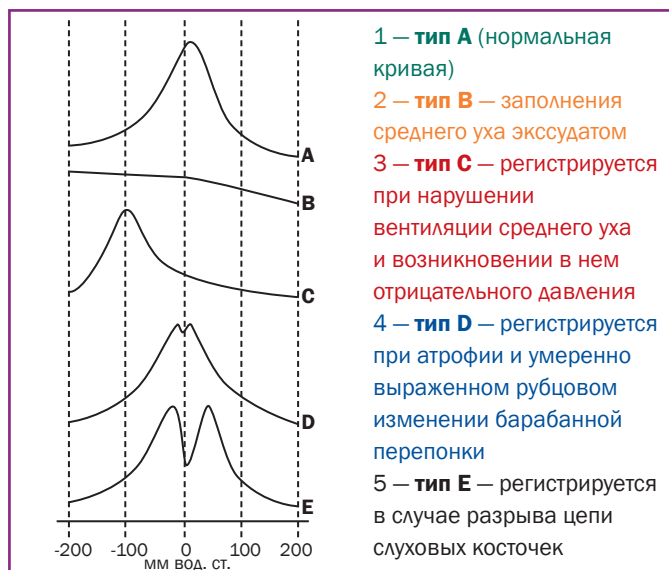


Рис. 1. Типы тимпанометрических кривых по классификации J. Jerger [предоставлено автором] / Types of tympanometric curves according to J. Jerger classification [provided by the author]

Для выявления тугоухости, дифференциальной диагностики и определения адекватной лечебной тактики в план обследования при ОСО необходимо включать проведение камертоналий, аудиометрии (тональной пороговой — у детей старше 5 лет, речевой и игровой — у детей старше 1,5 лет) [16], тимпанометрии (рис. 1) и ETF-теста (рис. 2).

Клинический пример

Пациент С. А., 33 года.

09.08.2016 г. на второй день ОРИ внезапно возникла заложенность ушей, разночастотный шум в левом ухе (АС). В ночь с 12.08.2016 на 13.08.2016 слух на АС резко понизился, вплоть до глухоты, шум в АС значительно усилился.

16.08.2016 г. пациент обратился в ФГБУ НКЦО ФМБА России (в настоящее время — НМИЦ оториноларингологии ФМБА России), где при проведении осмотра и аудиологического обследования установлен диагноз: «Острая левосторонняя сенсоневральная тугоухость, тиннитус слева, тубарная дисфункция с двух сторон, ОРИ (реконвалесценция)».

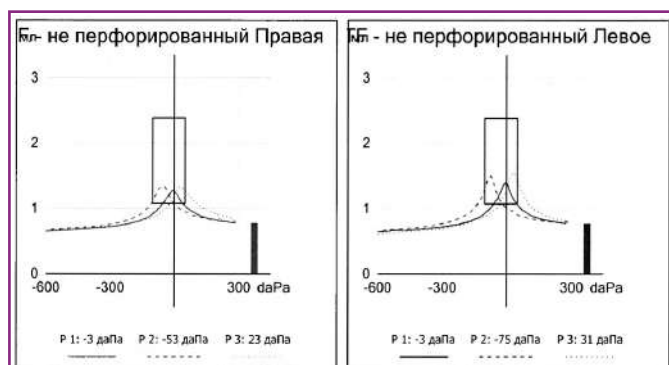


Рис. 2. ETF-тест [предоставлено автором] / ETF Test [provided by the author]

С 16.08.2016 г. пациенту назначена терапия в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями:

1. Дексаметазон по схеме (24-24-20-16-12-8-4 мг, в/в капельно с раствором хлорида натрия (0,9%) — 200 мл в течение 7 дней в убывающей дозировке).

2. Карбоцистеин, капсулы (375 мг) — по 2 капс. 3 раза в сутки в течение 10 дней.

3. Амоксициллин.

4. Лечебная гимнастика для слуховых труб. Аудиограммы пациента С. А. до и после лечения представлены на рис. 3 и 4.

Еще одним следствием ОРВИ и/или острой ЛОР-инфекции, а именно ринита или риносинусита, может быть нарушение обоняния — дизосмия.

По данным европейских согласительных документов по риносинуситу и назальному полипозу (European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis), нарушение обоняния является одним из наиболее частых (до 80%) субъективных признаков острого риносинусита [17, 18]. В 60-80% случаев при риносинусите дизосмия не сопровождается деструкцией обонятельного эпителия, а связана лишь с отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией слизи, приводящими к obturации просвета узкой обонятельной щели. При синуситах, протекающих с образованием гнойно-гнилостного содержимого, может проявляться объективная какосмия [19].

Однако около трети пациентов с изменением обоняния, возникшим на фоне ОРИ, после полного стихания воспа-

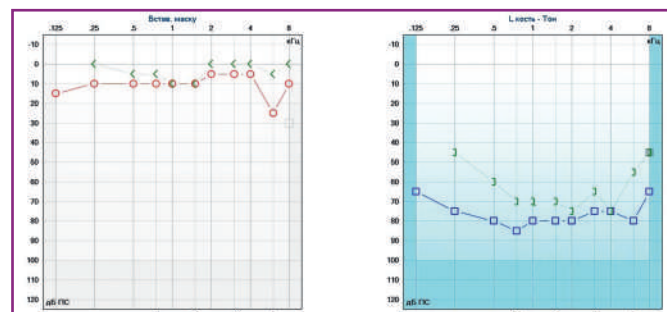


Рис. 3. Аудиограмма пациента С. А., 33 лет, от 16.08.2016 (первичное обращение) [данные получены автором] / Audiogram of patient С. А., 33 years old, dated August 16, 2016 (initial visit) [data obtained by the author]

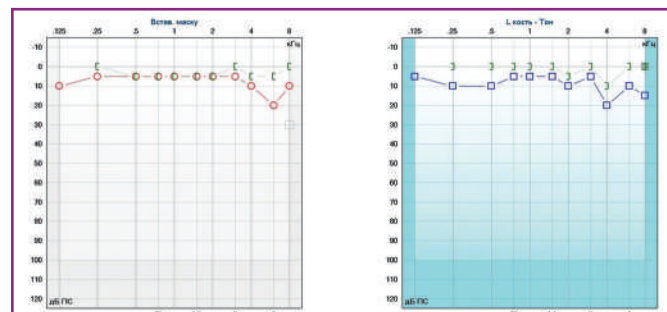


Рис. 4. Аудиограмма пациента С. А., 33 лет, от 09.08.2016 (по окончании курса консервативного лечения) [данные получены автором] / Audiogram of the patient С. А., 33 years old, dated 09.08.2016 (at the end of the course of conservative treatment) [data obtained by the author]

лительных явлений в области носа и околоносовых пазух продолжают испытывать ольфакторные нарушения, что, вероятнее всего, свидетельствует о перцептивном механизме расстройства.

Для оценки обонятельной функции, в т. ч. для выявления уровня поражения, применяют пахучие вещества, отличающиеся по воздействию на обонятельный, тройничный и языкоглоточный нервы, — так называемые запахи ольфакторного и смешанного (ольфактотригеминального, ольфактоглоссофарингеального действия).

Вещества, являющиеся адекватными раздражителями обонятельного нерва (пахучие вещества ольфакторного действия — чистые одоранты), — это валериана лекарственная, розовое масло, деготь, скипидар, натуральный кофе. Ольфактотригеминальным действием обладают йод, ментол, ацетон, формальдегид, ольфактоглоссофарингеальным действием — хлороформ и уксусная кислота.

Гиперосмия, выпадение восприятия какой-то группы пахучих веществ и нарушения дифференциации запахов всегда свидетельствуют о центральном уровне поражения обонятельного анализатора (перцептивная и смешанная (перцептивно-кондуктивная) формы дизосмии) и проявляются по типу алиосмии (пахучие вещества воспринимаются как один из запахов окружающей среды, в том числе по типу какосмии — гнилостный, фекальный запах); торкосмии — химический, горький запах, запах гари, металла; паросмии — специфической трансформации узнавания запахов.

При дизосмии вследствие риносинусита лечебная тактика очевидна:

1) устранение обтурационного фактора (отека) — деконгестанты, муколитики;

2) восстановление рН секрета боуеновых желез, являющегося растворителем пахучих веществ, — ирригационная терапия изотоническими растворами, муколитики;

3) борьба с метаплазией эпителия, приводящей к поражению обонятельного рецепторного аппарата, — ирригационная терапия [19].

При синуситах, протекающих с образованием гнойно-гнилостного содержимого, показана антибактериальная терапия.

Учитывая современные научные и клинические данные, антибактериальная терапия проводится при среднетяжелой и тяжелой формах синусита, а также при легкой форме рецидивирующего течения. В настоящее время стартовая эмпирическая терапия при неосложненном течении риносинусита предполагает назначение амоксициллина в дозировке 500–1000 мг 3 раза в сутки (альтернативно — амоксициллина с клавулановой кислотой — 500/125 мг 3 раза в сутки или 875/125 мг 2 раза в сутки).

При перцептивной дизосмии пациент курируется неврологом, перед которым иногда стоит неразрешимая задача. Патофизиология постинфекционной потери обоняния в настоящий момент до конца неясна и рассматривается в многочисленных отечественных и зарубежных обзорах. Изменения восприятия запахов отмечаются при ряде вирусных инфекций (парагриппе, риновирусе, атипичной пневмонии и др.), а также довольно часто при SARS-CoV-2. Следует особо отметить, что у умерших от COVID-19 пациентов выявлялись отек мозговой ткани и частичная дегенерация нейронов, что можно расценивать как проявление нейроинфекции [20].

В августе 2020 г. N. Hura, D. X. Xie, G. W. Choby опубликовали научно обоснованный обзор с рекомендациями «Лечение поствирусной обонятельной дисфункции», резюмирующий данные о целесообразности применения различных средств, восстанавливающих обоняние, результаты которого неутешительны [21]. На сегодняшний день лишь длительная и упорная обонятельная тренировка является доказанным методом восстановления обоняния у пациентов, перенесших ОРВИ [22–31]. ■

В августе 2020 г. N. Hura, D. X. Xie, G. W. Choby опубликовали научно обоснованный обзор с рекомендациями «Лечение поствирусной обонятельной дисфункции», резюмирующий данные о целесообразности применения различных средств, восстанавливающих обоняние, результаты которого неутешительны [21]. На сегодняшний день лишь длительная и упорная обонятельная тренировка является доказанным методом восстановления обоняния у пациентов, перенесших ОРВИ [22–31]. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Бойкова Н. Э., Элькун Г. Б. Использование препарата «Панклав 625 мг» (амоксициллин/клавуланат) в терапии острых и хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов // РМЖ. 2007; 7: 625–632. [Boykova N. E., El'kun G. B. The use of the drug «Panklav 625 mg» (amoxicillin / clavulanate) in the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the ENT organs // RMJ. 2007; 7: 625–632.]
2. Егорова О. А. Применение амоксициллина/клавуланата в терапии ЛОР-инфекций // Фарматека. 2008; 11 (165): 53–58. [Yegorova O. A. The use of amoxicillin/clavulanate in the treatment of ENT infections // Farmateka. 2008; 11 (165): 53–58.]
3. Тарасова Г. Д. Эпидемиология острого среднего отита в детской практике / Междунар. конф. «Антибактер. терапия в педиатрии». 25–26 мая 1999 г. С. 26–29. [Tarasova G. D. Epidemiology of acute otitis media in children's practice / Mezhdunar. konf. «Antibakter. terapiya v pediatrii». 25–26 maya 1999 g. P. 26–29.]
4. University of Michigan Health System. Otitis Media Guideline. April, 2013, 12 p.
5. Teele D. N., Klein J. O., Rosner B., et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston // J Infect Dis. 1989; 160: 8394.
6. Uhari M., Mantysaari K., Niemela M. Metaanalytic review of the risk factors for acute otitis media // Clin Infect Dis. 1996; 22: 107983.
7. Пальчун В. Т., Крюков А. И., Кунельская Н. Л. и др. Острое воспаление среднего уха // Вестник оториноларингологии. 1997; 6: 7–11. [Pal'chun V. T., Kryukov A. I., Kunel'skaya N. L. i dr. Acute inflammation of the middle ear // Vestnik otorinolaringologii. 1997; 6: 7–11.]
8. Рязанцев С. В., Карнеева О. В., Гаращенко Т. И., Гуров А. В., Косяков С. Я., Поляков Д. П., Никифорова Г. Н. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Клинические рекомендации. М., 2014. 24 с. [Ryazantsev S. V., Karneyeva O. V., Garashchenko T. I., Gurov A. V., Kosyakov S. Ya., Polyakov D. P., Nikiforova G. N. Etiopathogenetic therapy of acute otitis media. Clinical guidelines. M., 2014. p. 24.]
9. Лучихин Л. А. Острый средний отит // Лечащий Врач. 2003; 8: 35–41. [Luchikhin L. A. Acute otitis media // Lechashchiy Vrach. 2003; 8: 35–41.]
10. Загорянская М. Е., Румянцева М. Е., Каменецкая С. Б. Тезисы конференции «Современные методы диагностики и реабилитации больных с патологией внутреннего уха». М., 1997. С. 23–24. [Zagoryanskaya M. Ye., Rumyantseva M. Ye., Kamenetskaya S. B. Tezisy konferentsii Abstracts of the conference «Modern methods of diagnosis and rehabilitation of patients with pathology of the inner ear.» M., 1997. P. 23–24.]

11. Пальчун В. Т., Крюков А. И. с соавт. Острый средний отит // Вестник оторинолар. 1997; 6: 7-10.
[Pal'chun V. T., Kryukov A. I. s soavt. Acute otitis media // Vestnik otorinolar. 1997; 6: 7-10.]
12. Малева У. С., Гончарова М. Г., Овчинников А. Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов // Consilium Medicum (педиатрия). 2007; 1 (09).
[Malyavina U. S., Goncharova M. G., Ovchinnikov A. Yu. Antimicrobial therapy of acute purulent otitis media in pediatric practice: the feasibility of using cephalosporins // Consilium Medicum (pediatriya). 2007; 1 (09).]
13. Стречунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
[Strachunskiy L. S., Belousov Yu. B., Kozlov S. N. A practical guide to anti-infective chemotherapy. // Smolensk: MAKMAKH, 2007. P. 464.]
14. Козлов Р. С. Антибиотики при остром среднем отите у детей: кому, когда, как? // Детская оториноларингология. 2011; 1: 20-24.
[Kozlov R. S. Antibiotics for acute otitis media in children: to whom, when, how? // Detskaya otorinolaringologiya. 2011; 1: 20-24.]
15. Лукихин Л. А. Лечение воспалительных заболеваний среднего уха // Лечащий Врач. 2004; 8: 6-10.
[Luchikhin L. A. Lecheniye vospalitel'nykh zabolevaniy srednego ukha // The Lechaschi Vrach Journal. 2004; 8: 6-10.]
16. Лях Г. С., Марусева А. М. Аудиологические основы реабилитации детей с нейросенсорной тугоухостью. Л.: Медицина, 1979. 234 с.
[Lyakh G. S., Maruseva A. M. Audiological bases of rehabilitation of children with sensorineural hearing loss. // L.: Meditsina, 1979. P. 234.]
17. European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis Rhinology. 2012; 50 (1): 1-12.
18. Савватеева Д. М., Лопатин А. С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом // Российская ринология. 2010; 2: 8-11.
[Savvateyeva D. M., Lopatin A. S. Diagnosis and treatment of olfactory dysfunction in patients with acute rhinosinusitis // Rossiyskaya rinologiya. 2010; 2: 8-11.]
19. Димов Д. А. Нарушение обоняния при заболеваниях полости носа // Журн. ушн., нос. и горл. бол. 1978; 4: 75-76.
[Dimov D. A. Violation of smell in diseases of the nasal cavity // Zhurn. ushn., nos. i gorl. bol. 1978; 4: 75-76.]
20. Yeshun Wu, et al. Brain, Behavior, and Immunity. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
21. Hura N., Xie D. X., Choby G. W., et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations // Int Forum Allergy Rhinol. 2020; 10 (9): 1065-1086.
22. Hummel T., Heilmann S., Hüttenbrink K. B. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract // Laryngoscope. 2002; 112 (11): 2076-2080.
23. Hummel T., Rissom K., Reden J., et al. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss // Laryngoscope. 2009; 119 (3): 496-499.
24. Fleiner F., Lau L., Göktas Ö. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders // Ear Nose Throat J. 2012; 91 (5): 198-215.
25. Konstantinidis I., Tsakiropoulou E., Bekiaridou P., et al. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction // Laryngoscope. 2013; 123 (12): 85-90.
26. Damm M., Pikart L. K., Reimann H., et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study // Laryngoscope. 2014; 124 (4): 826-831.
27. Geißler K., Reimann H., Gudziol H., et al. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections // Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2014; 271 (6): 1557-1562.
28. Altundag A., Cayonu M., Kayabasoglu G., et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss // Laryngoscope. 2015; 125 (8): 1763-1766.
29. Konstantinidis I., Tsakiropoulou E., Constantinidis J. Long term effects of olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss // Rhinology. 2016; 54 (2): 170-175.
30. Poletti S. C., Michel E., Hummel T. Olfactory training using heavy and light weight molecule odors // Perception. 2017; 46 (3-4): 343-351.
31. Nguyen T. P., Patel Z. M. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss // Int Forum Allergy Rhinol. 2018; 8 (9): 977-981.
32. Инструкция к препарату Амоксициллина ЭКСПРЕСС ЛП-005523 от 20.05.2019.
[Instructions for the drug Amoxicillin. EKSPRESS LP-005523 ot 20.05.2019.]
33. Инструкция к препарату Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС ЛП-005622 от 01.07.2019.
[Instructions for the drug Amoxicillin + Clavulanic acid. EKSPRESS LP-005622 ot 01.07.2019.]
34. Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64 (3-4): 81-91.
[Zyryanov S. K., Baybulatova Ye. A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibacterial therapy // Antibiotiki i khimioterapiya. 2019; 64 (3-4): 81-91.]
35. ВОЗ. Информационный бюллетень № 331. Ноябрь 2015 г. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>).
[WHO. Fact Sheet No. 331 November 2015 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>).]
36. Суханов Д. С., Марьюшкина В. С., Азовцев Д. Ю. Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов // Лечащий Врач. 2022; 25 (3): 70-75.
[Sukhanov D. S., Mar'yushkina V. S., Azovtsev D. Yu. Modern features of the treatment of acute bronchitis. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs // The Lechaschi Vrach Journal. 2022; 25 (3): 70-75.]

Сведения об авторе:

Зайцева Ольга Владимировна, к.м.н., начальник научно-клинического отдела и заведующая отделением вестибулологии и отоневрологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, к. 2; o.v.zaytseva@yandex.ru

Information about the author:

Olga V. Zaytseva, MD, Head of the Scientific and Clinical Department and Head of the Department of Vestibulology and Otoneurology at the Federal State Budgetary Institution The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30 b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; o.v.zaytseva@yandex.ru

Поступила/Received 29.11.2022

Принята в печать/Accepted 01.12.2022

Экспресс-маршрут

К выздоровлению



Дозировки:

125 мг + 31,25 мг

250 мг + 62,5 мг

500 мг + 125 мг

875 мг + 125 мг

125 мг

250 мг

500 мг

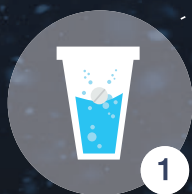
1000 мг

АНТИБИОТИКИ В ФОРМЕ ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК С УЛУЧШЕННЫМИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ^{1*}

Способ применения^{2-3**}:



или



Таблетку проглотить, запивая достаточным количеством воды³

Растворить таблетку в воде

Тщательно размешать перед употреблением

Принять сразу после приготовления

Реклама

Добро пожаловать на proantibiotiki.ru

1. С. К. Зырянов, Е. А. Байбулатова «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии». 2. Инструкция по медицинскому применению Амоксициллин Экспресс. 3. Инструкция по медицинскому применению Амоксициллин+Клавулановая кислота Экспресс. *По сравнению с другими пероральными формами. **Подробная информация о способе применения указана в инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Индивидуальный подход к медикаментозной коррекции пациентов с нейропатической болью

Э. Ю. Соловьева¹, ORCID: 0000-0003-1256-2695, ellasolovieva@yandex.ru

И. П. Амелина¹, ORCID: 0000-0001-7434-1623, inna.filatova03@mail.ru

Э. К. Плиева², evelina555@inbox.ru

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8

Резюме. Нейропатическая боль — одна из часто встречающихся жалоб в амбулаторной клинической практике, а ее актуальность связана с трудностями, возникающими в процессе диагностики и рациональной фармакотерапии. В соответствии с современной классификацией выделяют боль острую (длящуюся до 90 дней) и хроническую. Острая боль является сенсорной реакцией с последующим вовлечением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов, возникающих при нарушении целостности организма. Хроническая боль определяется как боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления. По мнению экспертов по изучению боли, о хронизации можно говорить, если срок существования боли превышает 3 месяца. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушения процессов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах, а также реакции контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга при нейропатической боли, дает ключ к современным стратегиям терапии, формируя фундамент адекватной, патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции. Это воздействие должно быть комплексным и индивидуализированным. В связи с тем что нейропатический болевой синдром чаще всего развивается у больных с коморбидной патологией, а также у лиц старшей возрастной группы, использование пероральных и инъекционных форм вышеперечисленных лекарственных средств существенно ограничено. В условиях полипрагмазии, когда пациенты вынуждены принимать несколько различных препаратов одновременно, приоритет отдается лекарственным средствам для местного применения в лечении данного патологического состояния. Сегодня лекарственные средства с капсаицином демонстрируют огромные перспективы в качестве эффективного лечения нейропатической боли, тем самым открывая новую главу фармацевтической отрасли в области обезболивающих веществ. Местный капсаицин, используемый в качестве монотерапии или в сочетании с другими анальгетиками, дает возможность пациентам с минимальным риском развития побочных нежелательных явлений значительно снизить выраженность нейропатического болевого синдрома и, как следствие, улучшить качество их жизни.

Ключевые слова: нейропатическая боль, фенотипы боли, механизм-обоснованный подход к терапии нейропатической боли, капсаицинсодержащие средства низкой концентрации.

Для цитирования: Соловьева Э. Ю., Амелина И. П., Плиева Э. К. Индивидуальный подход медикаментозной коррекции пациентов с нейропатической болью // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 86-94. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.014

Individual approach to drug correction of patients with neuropathic pain

Ella Yu. Soloveva¹, ORCID: 0000-0003-1256-2695, ellasolovieva@yandex.ru

Inna P. Amelina¹, ORCID: 0000-0001-7434-1623, inna.filatova03@mail.ru

Evelina K. Plieva², evelina555@inbox.ru

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Health of the City of Moscow; 8 Sosenskiy Stan str., Moscow, 108814, Russia

Abstract. Neuropathic pain is one of the most common complaints in outpatient clinical practice, and its relevance is associated with the difficulties that arise in the process of diagnosis and rational pharmacotherapy. In accordance with the modern classification, acute pain (lasting up to 90 days) and chronic pain are distinguished. Acute pain is a sensory reaction with subsequent involvement of emotional, motivational, vegetative and other factors that occur when the integrity of the body is violated. Chronic pain is defined as pain that continues beyond the normal healing period. According to experts in the study of pain, it is possible to speak of chronicity if the duration of the existence of pain exceeds 3 months. Understanding the pathophysiological mechanisms underlying the disruption of the processes of generation and conduction

of a nociceptive signal in nerve fibers, as well as the response to control the excitability of nociceptive neurons in the structures of the spinal cord and brain in neuropathic pain, provide the key to modern therapy strategies, forming the foundation for an adequate, pathogenetically substantiated drug correction. This impact should be comprehensive and individualized. Due to the fact that neuropathic pain syndrome most often develops in patients with comorbid pathology, as well as in people of the older age group, the use of oral and injectable forms of the above drugs is significantly limited. In conditions of polypharmacy, when patients are forced to take several different drugs at the same time, priority is given to topical drugs in the treatment of this pathological condition. Today, capsaicin drugs show great promise as an effective treatment for neuropathic pain, thereby opening a new chapter in the pharmaceutical industry in the field of pain relief. Topical capsaicin, used as monotherapy or in combination with other analgesics, allows patients with a minimal risk of developing adverse events to significantly reduce the severity of neuropathic pain syndrome and, as a result, improve their quality of life.

Keywords: neuropathic pain, pain phenotypes, mechanism-based approach to the treatment of neuropathic pain, low concentration capsaicin-containing agents.

For citation: Soloveva E. Yu., Amelina I. P., Plieva E. K. Individual approach to drug correction of patients with neuropathic pain // *Lechaschi Vrach*. 2022; 12 (25): 86-94. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.014

Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, с конца XX века распространенность болевых синдромов в общей популяции составляет 64%, а среди лиц пожилого возраста значительно увеличивается, достигая 78% случаев [1]. Сегодня эти данные позволяют вести речь о пандемии боли.

Боль, по определению Международной ассоциации по изучению боли, — «это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1, 2]. Но если жалобы звучат примерно одинаково, то патофизиологические механизмы, приводящие к этому, могут быть совершенно различными. В соответствии с современной классификацией выделяют боль острую (длящуюся до 90 дней) и хроническую. Острая боль является сенсорной реакцией с последующим вовлечением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов, возникающих при нарушении целостности организма [3]. Такой вид боли всегда является ответом на ноцицептивное (болевое) раздражение. Ее длительность определяется временем восстановления поврежденных тканей или нарушенной функции гладких мышц.

Хроническая боль определяется как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления» (IASP). По мнению экспертов по изучению боли, о хронизации можно говорить, если срок существования боли превышает 3 мес. При этом особое значение имеет распространенность хронического болевого синдрома как одного из ведущих факторов снижения качества жизни населения и, в конечном итоге, инвалидизации. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, более 80% населения планеты получают недостаточную помощь в отношении лечения хронической боли умеренной и сильной интенсивности, а около 5 млрд человек лишены адекватного доступа к контролируемым анальгетикам. Таким образом, изучение механизмов развития боли, улучшение методов ее диагностики и разработка новых терапевтических стратегий являются одной из важнейших задач современной медицины.

На сегодняшний день в зависимости от физиологических механизмов развития данного патологического состояния также принято выделять ноцицептивную и нейропатическую боль (НБ). Если ноцицептивная боль является нормальной физиологической реакцией, возникающей при любом повреждении тканей, при котором периферическая болевая импульсация обрабатывается неизменной соматосенсорной системой, то возникновение НБ обусловлено поражением или заболеванием центральных и периферических отделов соматосенсорной системы, что приводит к неадекватному болевому ответу [4]. Повреждение сенсорных

проводников возможно в любой точке (от периферического нервного волокна до коры головного мозга) вследствие воспалительных, компрессионно-ишемических, токсических, травматических и других факторов.

Согласно новейшим эпидемиологическим данным, НБ поражает около 3-17% населения в целом [5]. Хроническая нейропатическая боль в большей степени наблюдается у женщин (8% против 5,7% у мужчин) и у пациентов старше 50 лет (8,9% против 5,6% у лиц моложе 49 лет) [6]. Периферическая НБ встречается чаще, чем центральная, составляя 81-95% от всех нейропатических болевых синдромов [7, 8].

Однако не у всех пациентов с периферической нейропатией или повреждением центральной нервной системы (ЦНС) может развиваться НБ. Так, частота развития НБ при различных заболеваниях, как изолированно, так и в рамках сочетанного болевого синдрома, достаточно высока. НБ, обусловленная постгерпетической невралгией (ПГН), развивается у 20-45% пациентов > 50 лет, перенесших острую герпесвирусную инфекцию [9]. У онкологических больных частота встречаемости НБ увеличивается до 90% [10]. НБ при сирингомиелии возникает в среднем у 75% [9], а при рассеянном склерозе — у 29-86% больных [11]. Появление НБ после спинальной травмы отмечается в 70% случаев [12]. Центральная постинсультная боль развивается у 8% пациентов, перенесших инсульт. Кроме того, у этих же больных в 1,5% случаев отмечается периферическая НБ вследствие моно- и полинейропатий.

Таким образом, больные с НБ составляют значимую долю в структуре обращаемости за амбулаторной медицинской помощью. Так, в России на амбулаторном приеме у невролога больные с НБ составляют до 18%. Среди пациентов, обратившихся с этим типом боли, наибольшее число случаев представлено лицами с болевой диабетической полинейропатией, ПГН и тригеминальной невралгией, туннельными синдромами, радикулопатиями [7, 13].

Патофизиологической основой нейропатических болей являются нарушения процессов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах, а также реакции контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [14]. В связи с этим выделяют периферические и центральные механизмы формирования нейропатического болевого синдрома.

Периферические механизмы формирования нейропатического болевого синдрома

После повреждения периферического нерва возникает сенсibilизация нервного волокна, которая характеризуется

спонтанной эктопической активностью нерва, снижением порога активации и усилением реакции на болевой раздражитель. Этот эффект обусловлен комплексным воздействием ряда патологических механизмов.

Нейрогенное воспаление

Воспалительные нейропептиды (субстанция Р, брадикинин, простагландин Е2, кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP)) могут высвобождаться из первичных афферентных ноцицепторов и симпатических постганглионарных нейронов, активируя близлежащие рецепторы и запуская процесс распространения болевого сигнала.

Эктопическая активность

В нормальных условиях болевые импульсы проводят по слабомиелинизированным Ад- и немиелинизированным С-волокам только при ноцицептивной активации. Повреждение нервного волокна вызывает самопроизвольное воспроизведение болевого импульса, в основе которого лежат несколько механизмов.

В частности, формируются сайты, генерирующие аномальные импульсы (AIGS), — немиелинизированные участки аксона, в которых происходит экспрессия натриевых каналов типов 1.7, 1.8 и 1.9. Особенностью данных ионных каналов является низкое значение потенциала покоя, практически равное потенциалу действия, что обуславливает повышенную возбудимость поврежденного участка. При этом возбуждение может распространяться как ортодромно, так и антидромно, приводя к вовлечению в патологический процесс неповрежденных участков аксона.

Усиленная импульсация достигается не только за счет увеличения плотности натриевых каналов, но также за счет активации ионных каналов, непосредственно участвующих в восприятии раздражителя, изменяющих при этом заряд мембраны. К последним относятся TRP-каналы — семейство транзиторных рецепторных ионных каналов, в которых токи ионов возникают в ответ на действие разных раздражителей, в том числе температурных, многочисленных компонентов растительного происхождения и эндогенных веществ. Важно, что свойства каналов меняются при повреждении. Например, рецептор TRPV1 реагирует не только на воздействие высоких температур, но и на снижение pH среды. При повреждении тканей, приводящем к снижению pH, уменьшается пороговое значение, необходимое для открытия канала. Таким образом, неповреждающие в нормальных условиях воздействия могут провоцировать возникновение потенциалов действия в ноцицепторах, содержащих ионные каналы TRPV1. Так, исследования на животных показали, что боль при метастазах в кости значительно менее выражена у животных с генетически детерминированным отсутствием TRPV1-каналов.

Также экспериментально доказано, что в волокнах С-типа могут экспрессироваться адренергические рецепторы, что обуславливает вегетативную окраску болевого синдрома.

Спраутинг

Вследствие синтеза нейротрофических факторов, а также прямого воздействия эктопической активности, в задних рогах спинного мозга происходит процесс спраутинга — разрастания нервных волокон (в первую очередь, Ад-типа)

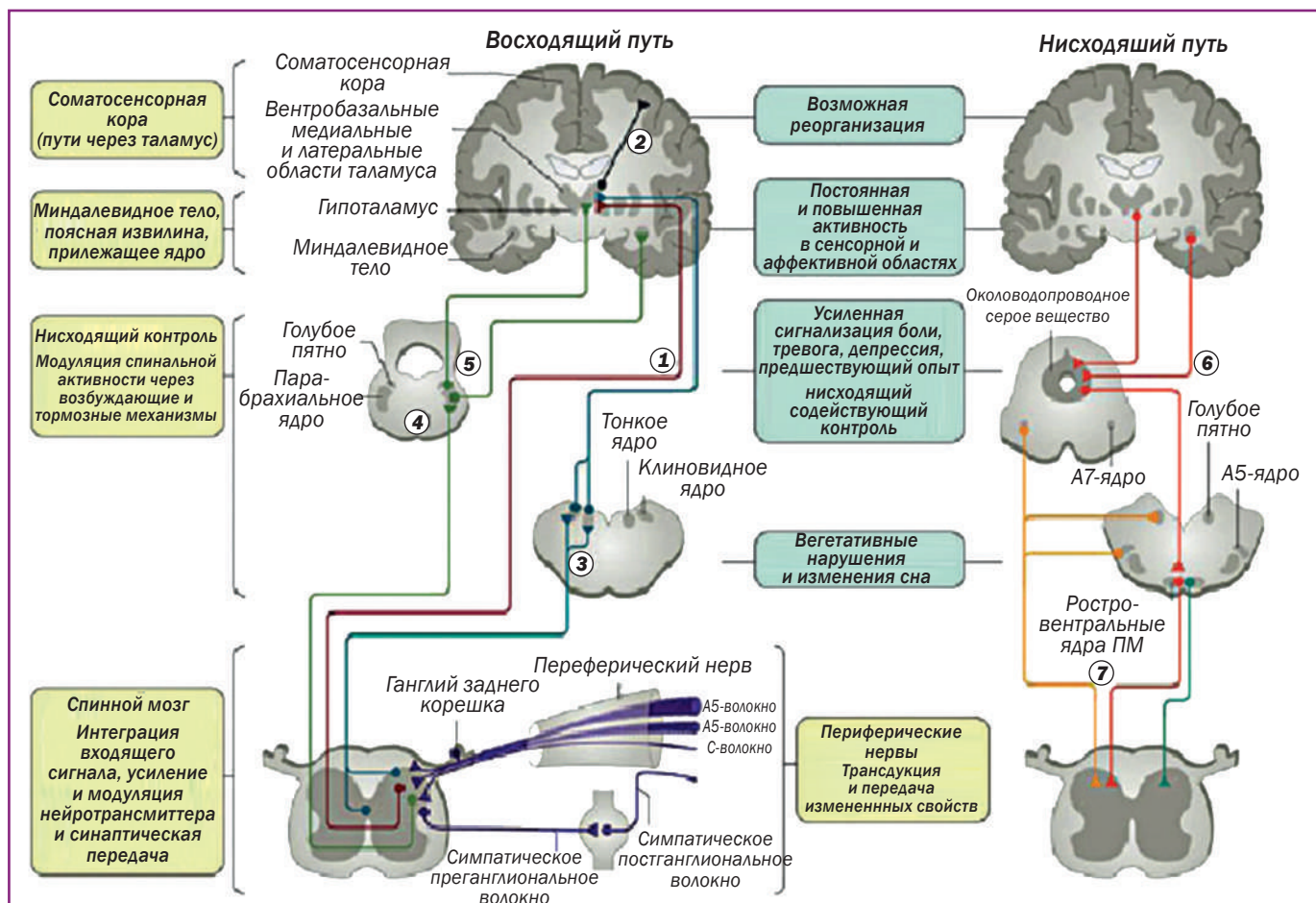


Рис. 1. Периферические и центральные механизмы НБ [15] / Peripheral and central mechanisms of NP [15]

в пластинки I–III слоя, что приводит к возникновению болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей.

В итоге чрезмерная импульсация в ноцицептивных волокнах приводит к преодолению порога возбуждения нейронов второго порядка в дорсальных рогах спинного мозга, вызывая тем самым дальнейшее распространение болевых сигналов в ЦНС.

Центральные механизмы формирования нейропатического болевого синдрома

Основным механизмом формирования НБ на уровне ЦНС является центральная сенситизация. Она представляет собой гипервозбудимость центральных сенсорных нейронов после прекращения воздействия периферических болевых стимулов. В основе патогенеза данного феномена лежит стойкая деполяризация мембран нейронов, что приводит к патологическому восприятию неболевых стимулов. Каскад нейрогуморальных реакций, сопровождающийся выделением провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 (ИЛ-1), эндотелиоцитами сосудов спинного и головного мозга, приводит к активации клеток микроглии, запускающих процессы нейрогенного воспаления уже на уровне ЦНС. Также происходит массивное высвобождение глутамата с последующим воздействием на NMDA-рецепторы, что вызывает стойкие нарушения физиологических свойств нейронов дорсального рога спинного мозга. Кроме того, повреждение периферического нерва может вести к нарушению ингибиторного контроля, связанного с разрушением ГАМКергических интернейронов. Это создает эффект, сходный с эпилептическими разрядами, который может играть роль в появлении жгучих болей, аллодинии и гипералгезии. Основные периферические и центральные механизмы формирования НБ приведены на рис. 1 [15].

Типичными примерами периферической нейропатической боли являются болевая диабетическая полинейропатия, боли при нейромах, поражении нервных корешков (дискогенная радикулопатия) или дорсальных ганглиев (ПГН). Центральная НБ развивается при поражении спинного (травматическое повреждение и сирингомиелия) и головного (рассеянный склероз, постинсультное состояние) мозга (табл. 1) [16, 17].

К другим важным механизмам, составляющим основу нейропатического болевого синдрома, относят явления деафферентации — угнетение тормозных влияний на сегментарном уровне с последующим увеличением сенсорной передачи в вышележащие отделы ЦНС, а также феномен «wind-up», или взвинчивания, — постепенное возрастание потенциала действия при стимуляции нейронов серией идентичных стимулов.

Клиническим проявлением НБ является частичная или полная потеря чувствительности в зоне иннервации поврежденного участка периферической или центральной нервной системы с развитием спонтанных или вызванных болей той же локализации [18]. Сенсорные расстройства при НБ подразделяют в две группы:

1. Позитивные симптомы (симптомы раздражения):

- **аллодиния** — возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей. Выделяют аллодинию тактильную (или механическую) и температурную;
- **гипералгезия** — повышенная чувствительность к болевому раздражителю: интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении поврежденного участка (первичная гипералгезия) либо соседнего или даже отдаленного участка (вторичная гипералгезия);

Таблица 1

Классификация состояний, сопровождающихся нейропатической болью [16, 17] / Classification of conditions accompanied by neuropathic pain [16, 17]

Тип боли	Проявление
Периферическая нейропатическая боль	<p>1. Боль травматической этиологии: 1-го типа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фантомный болевой синдром; • комплексный регионарный болевой синдром <p>2-го типа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • послеоперационная НБ. <p>2. Компрессионная этиология:</p> <ul style="list-style-type: none"> • туннельные нейропатии; • радикулопатии (шейные, пояснично-крестцовые); • компрессия нерва опухолью. <p>3. Инфекционная этиология:</p> <ul style="list-style-type: none"> • постгерпетическая невралгия; • нейропатия при ВИЧ-инфекции; • нейропатия при болезни Лайма; • нейропатия при лепре. <p>4. Алгические формы нейропатий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • идиопатическая болевая нейропатия тонких волокон; • диабетическая болевая нейропатия; • гипотиреоидная нейропатия; • наследственные нейропатии; • периферические нейропатии при заболеваниях соединительной ткани; • нейропатии при васкулите; • нейропатии при саркоидозе; • паранеопластические сенсорные нейропатии; • нейропатии при амилоидозе; • V_{12}-дефицитные нейропатии; • нейропатии при почечной недостаточности; • токсические нейропатии при отравлении мышьяком, таллием; • болезнь Фабри; • нейропатия при целиакии; • медикаментозные нейропатии (метронидазол, изониазид, цисплатин, винкристин); • алкогольные нейропатии
Центральная нейропатическая боль	<ul style="list-style-type: none"> • Постинсультный болевой синдром • Рассеянный склероз • Травма спинного мозга • Черепно-мозговая травма • Сирингомиелия • Объемные образования головного и спинного мозга • Эпилепсия • Болезнь Паркинсона • Компрессионная миелопатия при стенозе спинномозгового канала

- **гиперестезия** — повышенная чувствительность к различным стимулам, не адекватная вызвавшему их раздражителю;
- **гиперпатия** — усиленное или измененное ощущение с неприятным эмоциональным оттенком, которое может продолжаться после прекращения действия раздражителя (как ноцицептивного, так и ноцицептивного);

- **дизестезия** — аномальное, неприятное сенсорное ощущение;
- **парестезия** — ощущение в виде ползания мурашек, покалывания в каком-либо участке тела;
- **спонтанная боль** — возникшая без какого-либо внешнего воздействия.

2. Негативные симптомы (симптомы выпадения):

- **гипоалгезия, аналгезия** — частичная или полная утрата болевой чувствительности, а также **гипестезия, анестезия** — частичное или полное выпадение одного или нескольких видов чувствительности.

Помимо этого, НБ может также проявляться как в виде гиперчувствительной болевой реакции при воздействии болевого раздражителя (индуцированная, стимул-зависимая НБ), так и при отсутствии такого воздействия (спонтанная, стимул-независимая НБ). Стимул-независимая боль обычно описывается пациентом как жгучая, холодящая, простреливающая, колющая, режущая, дергающая, похожая на прохождения электрического тока, сопровождающаяся дизестезией, в то время как для стимул-зависимой боли будут характерны всего лишь два клинических признака — аллодиния и гиперпатия.

Диагностика НБ проводится с помощью клинического исследования. Его диагностическая ценность наиболее высока [19]. Инструментальные методы исследования (электроэнцефалография, исследование соматосенсорных вызванных потенциалов, количественное сенсорное тестирование, рентгеновская компьютерная или магнитно-резонансная томография, исследование плотности интраэпидермальных волокон) являются лишь вспомогательными, позволяя установить причину, локализацию, характер поражения, но при этом не дают возможности достоверно подтвердить или опровергнуть истинное наличие НБ.

На сегодняшний день используются следующие *международные критерии диагностики нейропатической боли* [20]:

1. Локализация боли в нейроанатомической зоне.
2. История поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы.
3. Выявление в нейроанатомической зоне позитивных или негативных сенсорных симптомов.
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы.

Диагноз нейропатической боли имеет высокую вероятность при наличии 1-го и 2-го критериев в сочетании с 3-м или 4-м, умеренную вероятность только при наличии критериев 1 и 2.

Для дополнительной верификации и количественной оценки НБ возможно применение специальных опросников и комбинированных шкал, включающих оценку как субъективных жалоб, так и объективной нейрологической симптоматики. Наиболее удобен в рутинной клинической практике опросник DN4 (от фр. la douleur neuropathique (DN) — нейропатическая боль) (рис. 2) [21]. При положительном ответе на 4 и более из 10 пунктов этого опросника диагноз «нейропатическая боль» становится обоснованным. Чувствительность методики DN4 (в пределах 80%) позволяет использовать ее в качестве скрининга для выявления нейропатических болевых синдромов.

Для оценки интенсивности болевого синдрома при НБ, также как и при других типах боли, целесообразно использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), цифровую рейтинговую шкалу, а также балльную шкалу Ликерта. Для более углубленного исследования пациента могут быть полезными такие инструменты, как Мак-Гилловский болевой опросник, опросник Роланда — Морриса, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Установлено, что при НБ нарушение сна достигает 88% случаев, а эмоционально-аффективные расстройства — до 60%, приводя к значительному снижению качества жизни пациентов и их социальной дезадаптации [22].

Таким образом, тщательный сбор анамнеза заболевания, а также полноценно проведенный неврологический осмотр пациента позволяют не только заподозрить нейропатический компонент боли, но и дают возможность установления этиологической причины его появления и, впоследствии, — определения стратегии медикаментозной коррекции.

Терапия пациентов, имеющих нейропатический болевой синдром, должна быть комплексной и индивидуализирован-

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

	ДА	НЕТ
1. Ощущение жжения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Болезненное ощущение холода	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ощущение от удара током	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

	ДА	НЕТ
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Покалыванием	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Онемением	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Зудом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

	ДА	НЕТ
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

	ДА	НЕТ
10. Проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Рис. 2. Опросник DN4 [21] / Questionnaire DN4 [21]

ной. При составлении терапевтического плана должна быть учтена гетерогенность болевого синдрома, обусловленная влиянием ноцицептивного, нейропатического и дисфункционального/психогенного компонентов [23].

В рамках комплексного лечения НБ используют такие направления, как лечение основного заболевания, фармакотерапия болевого синдрома, немедикаментозные методы лечения, малоинвазивные и хирургические вмешательства, а также лечение сопутствующих боли расстройств.

Базисом лечения пациентов с нейропатическим компонентом болевого синдрома является фармакотерапия. Она должна основываться на следующих положениях:

- необходимость формирования адекватных ожиданий пациента от лечения;
- старт терапии с более низких доз и плавная титрация до средних и максимальных с учетом переносимости;
- прогнозирование и мониторинг нежелательных явлений терапии;
- достаточная длительность терапии;
- непрерывность и комплексность лечения.

В настоящее время для лечения пациентов с НБ используют 5 групп препаратов, обладающих доказанной эффективностью. К первой линии терапии относятся антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и антиконвульсанты (габапентин, прегабалин). Вторая и третья линия терапии включает в себя опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол), препараты для местного применения с лидокаином (5%) и капсаицином (0,02%, 0,05%, 8%) или его синтетическим аналогом нонивамидом, ботулинический токсин типа А (в виде подкожных инъекций) (табл. 2) [5].

В связи с тем что нейропатический болевой синдром чаще всего развивается у больных с коморбидной патологией, а также у лиц старшей возрастной группы, использование пероральных и инъекционных форм вышеперечисленных лекарственных средств существенно ограничено. В условиях полипрагмазии, когда пациенты вынуждены принимать одновременно по несколько различных препаратов, приоритет отдается лекарственным средствам для местного применения в лечении данного патологического состояния.

Проблему выбора и использования лекарственных средств, на наш взгляд, следует решать прежде всего с позиций осмысления результатов научных исследований. Интересные данные получены в отношении капсаицина/нонивамида.

Согласно современным представлениям, капсаицин (*транс-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид*) – природный или синтетический экстракт красного жгучего перца является высокоселективным и мощным агонистом ванилоидных рецепторов с транзитным рецепторным потенциалом 1-го типа (transient receptor potential vanilloid type 1 – TRPV1) [24]. При нанесении на кожу капсаицин сначала вызывает выраженную активацию TRPV1, а затем угнетение их функции, благодаря чему происходит снижение чувствительности аксонов тонких нервных волокон к болевым, температурным и химическим воздействиям и, как следствие, подавление спонтанной активации ноцицептивных нейронов. Феномен уменьшения возбудимости ноцицептивных и температурных нейронов при нанесении периферических стимулов называется «дефункционализацией». Дефункционализация приводит к уменьшению выраженности нейропатического болевого синдрома.

При первоначальном мощном активирующем воздействии капсаицина на TRPV1 происходит поступление в клетку большого количества ионов Ca^{2+} , что способствует нарушению работы митохондрий и других клеточных органелл и является одним из механизмов, приводящих к гибели аксонов этих клеток. Утрата эпидермальных тонких нервных

волокон была продемонстрирована при панч-биопсии кожи после воздействия капсаицина. Гибель кожных ноцицепторов также определяет феномен дефункционализации [25]. Однако этот процесс является обратимым, через несколько месяцев чувствительность восстанавливается, что, в свою очередь, приводит к возобновлению боли [26].

В клинической практике капсаицин низкой концентрации (0,02%, 0,05% и 0,075%, 0,2%) в виде раствора для кожного нанесения, крема или пластыря широко применяли для лечения НБ еще с начала 1980-х годов. Высокодозный (высокой концентрации – 8%) капсаициновый пластырь (Кутенза или NGX-4010) стал широко применяться с 2010 г., а впервые его использование для лечения периферической нейропатической боли недиабетической природы на территории Евросоюза одобрило ЕМА (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство) в 2009 г. В этом же году Евросоюз поддержал применение Кутензы для лечения ПГН, периферической нейропатической боли и болевых состояний, связанных с ВИЧ-ассоциированной дистальной сенсорной полинейропатией. Следует заметить, что препараты высококонцентрированного капсаицина в настоящее время в РФ отсутствуют.

Многие авторы в своих исследованиях сообщают об эффективности высокодозного препарата. Так, при изучении клинического применения пластыря с 8% капсаицином первоначально было проведено два исследования на здоровых добровольцах (C101 и C115), в которых приняли участие 56 человек. После аппликации пластыря на 60 мин при биопсии кожи обнаруживалось уменьшение плотности эпидермальных нервных волокон, она восстанавливалась через 24 нед. На месте нанесения пластыря выявлялось незначительное снижение чувствительности к тепловым, но не к холодовым стимулам и снижение ощущений при уколе тупой иглой [27]. Применение препарата в масштабном исследовании QUEPP (Qutenza Safety and Effectiveness in Peripheral neuropathic Pain), в котором участвовали 1044 больных со всеми видами пери-

Таблица 2
Препараты для фармакотерапии НБ в зависимости от уровня доказательности [5] / Drugs for NP pharmacotherapy depending on the level of evidence [5]

Терапия первой линии	Группы препаратов	Препарат	Режим дозирования	Возможные нежелательные явления
	Антиконвульсанты	Габапентин	1200-3600 мг/день	Вялость, головокружение, периферические отеки, нечеткость зрения
		Прегабалин	300-600 мг/день	Вялость, головокружение, периферические отеки, увеличение массы тела
	Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	12,5-150 мг/день	Антихолинергические эффекты, удлинение интервала QT (аритмия), суицидальный риск, задержка мочи
	Ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина	Дулоксетин	30-120 мг/день	Тошнота, вялость, запор, атаксия, сухость во рту
		Венлафаксин	150-225 мг/день	Тошнота, головокружение, вялость, гипергидроз, артериальная гипертензия
Терапия второй линии	Опиоидные анальгетики	Трамадол	25-400 мг/день	Тошнота/рвота, запор, вялость, судороги, атаксия
		Тапентадол	50-600 мг/день	Тошнота/рвота, запор, вялость, судороги, атаксия
	Местное лечение	Лидокаин	5% пластыри или гель	Местная эритема, зуд и сыпь
		Капсаицин/нонивамид	0,02%, 0,05%, 0,2%, 8% пластыри, кремы, р-р	Боль, эритема, зуд; редкие случаи высокого кровяного давления
Терапия третьей линии	Сильные опиоидные анальгетики	Морфин	10-120 мг/день	Тошнота, рвота, запор, головокружение и вялость
		Оксикодон	10-120 мг/день	Тошнота, запор, сонливость, головокружение, сухость кожи и рвота
	Нейротоксин	Ботулинический токсин типа А	50-200 ЕД на болезненную область каждые 3 мес	Боль в месте инъекции

ферической нейропатической боли, кроме болевых диабетических нейропатий, значительно снижало интенсивность болевого синдрома: более чем на 30% боль уменьшалась у 43% и более чем на 50% — у 24% пациентов [28]. В исследовании также отмечено значительное уменьшение количества анальгетиков, которые получали больные для снижения интенсивности боли.

Наряду с этим результаты многочисленных клинических исследований показали достаточную эффективность местного применения капсаицин-содержащих средств низкой концентрации для лечения болевого синдрома.

В исследовании R. A. Westerman и соавт. (1988) проводилось сравнение эффективности крема капсаицина в концентрации 0,01% и 0,05%, наносившихся 3–4 раза/сут на протяжении 3–4 недель у пациентов с ПГН [29]. По итогам исследования было показано, что применение капсаицина (0,05%) сопровождалось выраженным уменьшением интенсивности болевого синдрома в пораженных сегментах у 77% участников, тогда как капсаицина (0,01%) — только у 30% пациентов.

В исследовании, проведенном T. Minami и соавт. (2001), было показано, что применение 0,05% капсаицин-содержащего средства существенно снижает проявления аллодинии, индуцированной введением простагландина E2 [30]. Показательные результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования, проведенного S. Chrubasik и соавт. (2010) [31]. Всего в исследовании принял участие 281 человек, участники были разделены на две группы: первая группа (n = 140) получала в качестве анальгетической группы капсаицин низкой концентрации (0,05%), в то время как пациенты второй группы (n = 141) получали плацебо. В результате после трех недель лечения суммарная балльная оценка болевого синдрома снизилась на 49% и 23% соответственно (p = 0,0006). Отношение шансов в пользу капсаицина составило 4,3 (нижняя граница 95% ДИ 97,5% — 1,9; p < 0,0001). Более того, все конечные точки показали значимое улучшение в группе капсаицина.

Кроме того, в Кокрейновском обзоре [32] было показано, что многократное применение капсаицина в форме крема (0,075%) и однократной аппликации пластыря (8%) при НБ характеризуется оптимальным балансом эффективности и безопасности.

Синтетическим аналогом капсаицина является нонивамид (ванилиламид пеларгоновой кислоты), который входит в состав комбинированного средства для местного применения — мази Капсикам®, в концентрации 0,2%.

В 2012 г. T. Weiser и соавт. выполнили исследование на культуре клеток с экспрессированными рецепторами TRPV1 [33]. При добавлении нонивамида и капсаицина с помощью метода фиксации потенциала было выявлено, что на рецепторном уровне кривые концентрация/эффект, кинетика активации тока, а также ингибирование конкурентным антагонистом капсазепином значимо не различались между двумя капсаиноидами.

В исследовании, проведенном K. Horváth и соавт. [34], было показано, что местное лечение нонивамидом (0,01%) оказывает существенное обезболивающее действие на страдающих болью в пояснице за счет повышения уровня соматостатина в плазме крови.

Молекулярный механизм болеутоляющего эффекта соматостатина еще недостаточно изучен. Активация рецепторов соматостатина, связанных с Gi-белком, открывает различные K⁺-каналы и ингибирует потенциал-зависимые Ca²⁺-каналы [35], что приводит к ингибированию генерации эктопической активности и высвобождения нейротрансмиттеров [36], которые играют важную роль в процессах нейропатической ноцицепции.

Соматостатин считается важным сигналом для нейротрансмиссии боли, его концентрация снижается в коже после местного введения капсаицина [37]. С 1980-х годов эти процессы рассматривались как механизм действия местного лечения капсаицином, но снижение содержания соматостатина в коже скорее является следствием дефункционализации чувствительных к капсаицину нервных окончаний [38]. Анальгетический эффект терапии в более глубоких тканях, вероятно, обусловлен эндогенной обезболивающей активностью соматостатина, высвобождаемого из чувствительных к капсаицину нервных окончаний, а не десенсибилизацией кожных ноцицепторов.

Помимо нонивамида (0,2%) в составе многокомпонентной мази Капсикам содержится комплекс веществ, оказывающих адъювантное местнораздражающее, гиперемизирующее и болеутоляющее действие: рацемическая камфора, живичный скипидар, бензилникотинат, диметилсульфоксид.

Способ применения препарата: 1–3 г мази наносят при помощи аппликатора на область болезненного участка и слегка втирают в кожу 2–3 раза в день. При применении в качестве разогревающего средства у спортсменов наносят на обрабатываемую область при помощи аппликатора. Небольшое количество мази (2–3 г) втирают массирующими движениями до покраснения кожи. После тренировки препарат следует смыть прохладной водой. Длительность курса лечения зависит от характера и тяжести заболевания, однако не следует применять Капсикам более 10 дней.

Показаниями для использования мази Капсикам® являются мышечные и суставные боли. Известно, что патогенез хронической скелетно-мышечной боли (СМБ) обусловлен продолжительными ноцицептивными или нейропатическими импульсами, возникающими при наличии длительно текущих и неразрешающихся патологических процессов. До 30% пациентов с хронической СМБ имеют признаки центральной сенситизации — повышенную чувствительность к болевым и неболевым стимулам (гипералгезия и аллодиния), а также типичные для НБ жалобы (боль «жгучая», «режущая», «как удар током» и т. д.) [39]. По мнению экспертов в области лечения болевых синдромов при СМБ речь не идет об истинной НБ. О наличии феномена центральной сенситизации при хронической СМБ можно говорить лишь тогда, когда отсутствует поражение нервной системы, связанное с основным заболеванием или коморбидной патологией (например, сахарным диабетом).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно рассматриваются как терапия выбора при мышечно-скелетных синдромах, однако их эффективность может быть недостаточной. Кроме того, профиль безопасности системных НПВП требует учета индивидуальной переносимости, противопоказаний и ограничений по применению, а также влияния на интенсивность боли, вероятность осложнений или побочных реакций. Развитие последних особенно характерно для НПВП, ингибирующих обе формы циклооксигеназы. Нередко в связи с этим выбор низкотоксичного препарата нивелируется продолжительным временем достижения максимальной концентрации в плазме крови и длительным периодом его полувыведения.

Топические средства на основе капсаицина, обладающего собственной анальгетической активностью, могут использоваться в качестве адъювантных средств в терапии скелетно-мышечной боли.

Нами проведено собственное наблюдательное исследование «ЛОКУС» по оценке влияния локальной 7-дневной терапии препаратом Капсикам® (многокомпонентной мазью с нонивамидом (0,2%), синтетическим аналогом капсаицина)

на динамику клинических симптомов, показатели повседневной активности и на снижение доз применяемых системных НПВП на основании заполненных пациентом и врачом опросников на трех запланированных визитах (первый, третий и седьмой день терапии). Отслеживалась динамика неврологического статуса. Интенсивность боли на момент обследования оценивалась пациентом с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ); качество жизни — на основании анкеты Освестри. Фиксировались нежелательные явления, связанные с изучаемым препаратом. Комплаенс терапии анализировался на основании данных из анкеты пациента. Всего в исследование включено 120 пациентов, из них комбинированную терапию (системный НПВП + мазь Капсикам®) получали 78 человек, только системную терапию НПВП — 42 человека. Исходная интенсивность боли в спине составила в среднем 6 [5; 7] баллов по ЦРШ в обеих группах.

Результаты исследования показали, что добавление мази Капсикам® к системным НПВП позволило получить более выраженный по сравнению с монотерапией НПВП обезболивающий эффект: через 7 дней интенсивность боли составила соответственно 2,0 [1, 3] и 3,5 [1, 3] балла. При этом отмечалось более выраженное улучшение показателей вертеброневрологического статуса и более выраженное снижение степени нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри — соответственно до 17 [2, 22] и 25 [20, 38] баллов. Лечение Капсикамом способствовало ускорению наступления анальгезирующего эффекта, что позволило у 50% больных отменить НПВП через 5 дней применения. Легко переносимые побочные явления в виде зуда и раздражения встречались редко и не влияли на терапию и использование препарата. В целом комплаенс локальной терапии был высоким — 97,4% больных применяли исследуемый препарат по предписанной схеме вплоть до завершения исследования. В итоге подтвердилось, что Капсикам за счет нонивамида и действующих синергически с ним противовоспалительных компонентов обладает мощным обезболивающим действием. Помимо того, локальная терапия сопровождается ощущением тепла за счет разогревающего действия мази Капсикам®.

Заключение

Таким образом, разнообразие этиологических факторов развития и клинических проявлений НБ создает определенные сложности при лечении данной категории больных. Индивидуальный подход к медикаментозной коррекции пациентов с НБ должен основываться на понимании ключевых аспектов патофизиологических механизмов болевого синдрома, его клинических особенностей, наличия коморбидного фона с учетом возможного развития осложнений при комплексном использовании фармакологических препаратов и средств физической терапии [17]. Сегодня лекарственные средства с капсаицином демонстрируют огромные перспективы в качестве эффективного лечения НБ, тем самым открывая в фармацевтической отрасли новую главу в области обезболивающих веществ. Местный капсаицин, используемый в качестве монотерапии или в сочетании с другими анальгетиками, дает возможность пациентам, с минимальным для них риском развития побочных нежелательных явлений, значительно снизить выраженность нейропатического болевого синдрома и, как следствие, улучшить качество жизни. Возможно, при собственно НБ (центральной или периферической) целесообразны высокие дозы препарата, а при нейропатическом компоненте, обусловленном центральной сенситизацией, более эффективны низкодозные средства с капсаицином. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Raja S. N., Carr D. B., Cohen M., Finnerup N. B., Flor H., Gibson S., Keefe F., Mogil J. S., Ringkamp M., Sluka K. A., Song X.-J., Stevens B., Sullivan M. D., Tutelman P. R., Ushida T., Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises // *Pain*. 2020; 161 (9): 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
2. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Чурюканов М. В., Давыдов О. С., Бахтмадзе М. А. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли // *Российский журнал боли*. 2020; 18 (4): 5–7. <https://doi.org/10.17116/pain2020180415>.
[Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Churyukanov M. V., Davydov O. S., Bakhtadze M. A. New definition of pain by the International Association for the Study of Pain // *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2020; 18 (4): 5–7. <https://doi.org/10.17116/pain2020180415>.]
3. Beïn A. M., Авруцкий М. Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина, 1997. С. 21. [Vein A. M., Avrutskiy M. Ya. Pain and anesthesia. M.: Meditsina, 1997. P. 21.]
4. IASP. IASP taxonomy. <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576>. 2019.
5. Cavalli E., Mammana S., Nicoletti F., Bramanti P., Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches // *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019; 33: 2058738419838383. DOI: 10.1177/2058738419838383. PMID: 30900486; PMCID: PMC6431761.
6. Bouhassira D., Lanteri-Minet M., Attal N., Laurent B., Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // *Pain*. 2008; 136: 380–387.
7. Schaefer C., Mann R., Sadosky A., et al. Burden of Illness Associated with Peripheral and Central Neuropathic Pain among Adults Seeking Treatment in the United States: A Patient-Centered Evaluation // *Pain Medicine*. 2014; 15 (12): 2105–2119.
8. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Давыдов О. С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // *Боль*. 2008; 3 (20): 24–32. [Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Davydov O. S. i dr. Results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the population of outpatients who applied to a neurologist // *Bol'*. 2008; 3 (20): 24–32.]
9. Sadosky A., McDermott A. M., Brandenburg N. A., Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions // *Pain Practice*. 2008; 8 (1): 45–56.
10. Bennett M. I., Rayment C., Hjermstad M., et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review // *Pain*. 2012; 153 (2): 359–365.
11. Urits I., Adamian L., Fiocchi J., et al. Advances in the understanding and management of chronic pain in multiple sclerosis: a comprehensive review // *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23: 59. 10.1007/s11916-019-0800-2.
12. Бранд П. Я. Центральная невропатическая боль у пациентов с травмой спинного мозга // *Российский журнал боли*. 2014; 1 (42): 67–75. [Brand P. Ya. Central neuropathic pain in patients with spinal cord injury // *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2014; 1 (42): 67–75.]
13. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Чурюканов М. В., Сыровегин А. В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей // *Росс. журнал боли*. 2012; 3 (36–37): 10–14. [Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Churyukanov M. V., Syroegin A. V. Results of an open multicenter study "MERIDIAN" to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors // *Ross. zhurnal boli*. 2012; 3 (36–37): 10–14.]

14. Кукушкин М. Л., Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Физиология и патофизиология боли. В кн.: Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011. С. 12-30. [Kukushkin M. L., Podchufarova Ye. V., Yakhno N. N. Physiology and pathophysiology of pain. In the book: Pain (a practical guide for doctors) / Pod red. N. N. Yakhno, M. L. Kukushkina. M.: Izd-vo RAMN, 2011. P. 12-30.]
15. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A. H., Yarnitsky D., Freeman R., Truini A., Attal N., Finnerup N. B., Eccleston C., Kalso E., Bennett D. L., Dworkin R. H., Raja S. N. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2. PMID: 28205574; PMCID: PMC5371025.
16. Wartolowska K., Hough M. G., Jenkinson M., et al. Structural Changes of the Brain in Rheumatoid Arthritis // Arthritis & Rheumatism. 2012; 64 (2): 371-379.
17. Woolf C. J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain // Pain. 2010; 152 (3): 2-15.
18. Давыдов О. С., Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Текст: непосредственный // Российский журнал боли. 2018; 4 (58): 5-41. [Davydov O. S., Yakhno N. N., Kukushkin M. L. i dr. Neuropathic pain: clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. The text directly // Rossiyskiy zhurnal boli. 2018; 4 (58): 5-41.]
19. Haanpää M., Attal N., Backonja M., et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment // Pain. 2011; 152 (1): 14-27.
20. Treede R. D., Jensen T. S., Campbell J. N., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // Neurology. 2008; 70 (18): 1630-1635. Epub 2007 Nov 14.
21. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // Pain. 2005; 114 (1-2): 29-36. Epub 2005 Jan 26.
22. Тринитатский Ю. В. Современные аспекты лечения нейропатической боли. Текст: непосредственный // Главный врач. Неврология. 2014; 5 (41): 32-34. [Trinitatskiy Yu. V. Modern aspects of the treatment of neuropathic pain. The text directly // Glavnyy vrach. Nevrologiya. 2014; 5 (41): 32-34.]
23. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с. [Danilov A. B., Davydov O. S. Neuropathic pain. M.: Borges, 2007. P. 192.]
24. Caterina M. J., Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway // Annu. Rev. Neurosci. 2001; 24: 487-517.
25. Nolano M., Simone D. A., Wendelschafer-Crabb G., et al. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation // Pain. 1999; 1-2 (81): 135-145.
26. Baron R., Mañ F. Types of topical treatment for peripheral neuropathic pain: mechanism of action and indications // Schmerz. 2010; 24 (4): 317-325.
27. Malmberg A. B., Mızisin A. P., Calcutt N. A., et al. Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch // Pain. 2004; 3 (111): 360-367.
28. Maihöfner C., Heskamp M. I. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study // Curr. Med. Res. Opin. 2013; 29: 673-683.
29. Westerman R. A., Roberts R. G., Kotzmann R. R. et al. Effects of topical capsaicin on normal skin and affected dermatomes in herpes zoster // Clin Exp Neurol. 1988; 25: 71-84.
30. Minami T., Bakoshi S., Nakano H., Mine O., Muratani T., Mori H., Ito S. The effects of capsaicin cream on prostaglandin-induced allodynia // Anesth Analg. 2001; 93 (2): 419-423, 4th contents page. DOI: 10.1097/00005539-200108000-00037.
31. Chrusbasik S., Weiser T., Beime B. Effectiveness and safety of topical capsaicin cream in the treatment of chronic soft tissue pain // Phytother Res. 2010; 24 (12): 1877-1885. DOI: 10.1002/ptr.3335.
32. Derry S., Lloyd R., Moore R. A., McQuay H. J. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 7 (4). CD007393.
33. Weiser T., Roufogalis B., Chrusbasik S. Comparison of the Effects of Pelargolic Acid Vanillylamide and Capsaicin on Human Vanilloid Receptors // Phytother. Res. 2012; 27: 1048-1053. DOI: 10.1002/ptr.4817.
34. Katalin Horváth et al. Analgesic topical capsaicinoid therapy increases somatostatin-like immunoreactivity in the human plasma // Neuropeptides. 2014; 48: 371-378.
35. Koch B. D., Blalock J. B., Schonbrunn A. Characterization of the cyclic AMP-independent actions of somatostatin in GH cells. I. An increase in potassium conductance is responsible for both the hyperpolarization and the decrease in intracellular free calcium produced by somatostatin // J. Biol. Chem. 1988; 263: 216-225.
36. Weckbecker G., Lewis I., Albert R., Schmid H. A., Hoyer D., Bruns C. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. Nat. Rev. Drug Discov. 2003; 2: 999-1017.
37. Bernstein J. E., Swift R. M., Soltani K., Lorincz A. L. Inhibition of axon reflex vasodilatation by topically applied capsaicin. J. Invest. Dermatol. 1981; 76: 394-395.
38. Anand, P., Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch // Br. J. Anaesth. 2011; 107: 490-502.
39. Fishbain D. A., Cole B., Lewis J. E., Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review // Pain Med. 2014; 15 (1): 4-15. DOI: 10.1111/pme.12229. Epub 2013 Oct 4.

Сведения об авторах:

Соловьева Элла Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ellisolovieva@yandex.ru

Амелина Инна Павловна, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; inna.filatova03@mail.ru

Плиева Эвелина Константиновна, невролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8; evelina555@inbox.ru

Information about the authors:

Ella Yu. Soloveva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; ellisolovieva@yandex.ru

Inna P. Amelina, MD, neurologist, Assistant of the Department of Neurology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; inna.filatova03@mail.ru

Evelina K. Plieva, neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Health of the City of Moscow; 8 Sosenskiy Stan str., Moscow, 108814, Russia; evelina555@inbox.ru

Поступила/Received 21.11.2022

Принята в печать/Accepted 24.11.2022



Капсикам®

Моя сила в движении!

**Болеутоляющая и разогревающая мазь с нонивамидом -
мощным блокатором болевых импульсов¹**

Grindex

1. Инструкция по медицинскому применению препарата
ООО «Гриндекс Рус», 117556, Москва, Варшавское ш., д. 74, корп. 3, 5-й эт. Тел.: (495) 771-65-05
E-mail: office@grindeks.ru

www.kapsikam.com



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

Лейомиома кожи из мышц, поднимающих волос: описание нового клинического синдрома — миалгии в фазу быстрого сна (клиническое наблюдение)

И. А. Куклин¹, ORCID: 0000-0002-2340-1945, kuklin71@mail.ru

М. М. Кохан¹, ORCID: 0000-0001-6353-6644, mkokhan@yandex.ru

В. А. Игликов², ORCID: 0000-0001-5255-7837, kvd3chel@bk.ru

И. Д. Кузнецов³, ORCID: 0000-0003-1138-4890, t516xc@yandex.ru

М. К. Куклина⁴, ORCID: 0000-0002-1238-000X, mmalysheva3@mail.ru

Е. В. Редькина¹, ORCID: 0000-0002-0949-8824, elenaredkina11@yandex.ru

¹ Государственное бюджетное учреждение Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Челябинский областной кожно-венерологический диспансер № 3; 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, 12

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина; 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

Резюме. В статье приведены основные сведения о лейомиоме кожи — редкой доброкачественной опухоли кожи из гладких мышц. Чаще других встречаются лейомиомы кожи из мышц, поднимающих волос, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу, манифестируют преимущественно во взрослом возрасте и встречаются у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин. Клиническая картина характеризуется узелками полушаровидной формы, плотноэластической консистенции, телесного, розового и красного цвета с коричневатым или синюшным оттенком, от 0,1 мм до 2 см в диаметре, с гладкой и блестящей поверхностью, которые располагаются асимметрично, изолированно или сгруппированно на коже головы, боковых поверхностей шеи, туловища и нижних конечностей. Известно, что самой распространенной жалобой у пациентов являются болевые ощущения различной степени выраженности в области узелков. Болезненность может возникать спонтанно или провоцироваться любыми механическими раздражениями кожи, холодом, а также эмоциональным напряжением. Этот болевой синдром у больных достаточно хорошо изучен и описан в клинической практике, в то же время в специализированной дерматовенерологической литературе отсутствуют указания на возникновение болевых ощущений у пациентов во время сна. Представлен случай диагностики множественной лейомиомы кожи из мышц, поднимающих волос, у пациентки 66 лет, обратившейся на консультацию к дерматовенерологу клиники ГБУ СО «УрНИИДВиИ». Диагноз верифицирован патоморфологическим исследованием биоптата кожи. При подробном изучении анамнеза и жалоб пациентки были выявлены эпизоды нестерпимой боли в области высыпаний, возникающие во время эмоционально окрашенных сновидений. Описан новый клинический синдром заболевания — миалгии в фазу быстрого сна, который может быть объяснен преобладанием тонуса симпатической нервной системы и активизацией физиологических функций организма во время сновидений.

Ключевые слова: лейомиома кожи, клиника, миалгии в фазу быстрого сна.

Для цитирования: Куклин И. А., Кохан М. М., Игликов В. А., Кузнецов И. Д., Куклина М. К., Редькина Е. В. Лейомиома кожи из мышц, поднимающих волос: описание нового клинического синдрома — миалгии в фазу быстрого сна (клиническое наблюдение) // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 96-99. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.015

Cutaneous leiomyoma of muscles lifting hair: description of a new clinical syndrome – myalgia in the rem sleep phase (clinical case)

Igor A. Kuklin¹, ORCID: 0000-0002-2340-1945, kuklin71@mail.ru

Muza M. Kokhan¹, ORCID: 0000-0001-6353-6644, mkokhan@yandex.ru

Valeriy A. Iglukov², ORCID: 0000-0001-5255-7837, kvd3chel@bk.ru

Igor D. Kuznetsov³, ORCID: 0000-0003-1138-4890, t516xc@yandex.ru

Mariya K. Kuklina⁴, ORCID: 0000-0002-1238-000 X, mmalysheva3@mail.ru

Elena V. Redkina¹, ORCID: 0000-0002-0949-8824, elenaredkina11@yandex.ru

¹ State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution Chelyabinsk Regional Skin and Venereological Dispensary No. 3; 12 Blukher Str., Chelyabinsk, 454048, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin; 19 Mira str., Yekaterinburg, 620002, Russia

Abstract. The article presents basic information about cutaneous leiomyoma – a rare benign tumor of the skin from smooth muscles. The most common leiomyomas of the skin from the muscles that raise the hair, which are inherited in an autosomal dominant manner, manifest mainly in adulthood and occur in men 2 times more often than in women. The clinical picture is characterized by nodules of a hemispherical shape, densely elastic consistency, flesh-colored, pink and red in color with a brownish or bluish tinge, ranging in size from 0.1 mm to 2 cm in diameter, with a smooth and shiny surface, which are located asymmetrically, isolated or grouped on the scalp, lateral surfaces of the neck, trunk and lower extremities. It is known that the most common complaint in patients is pain of varying severity in the area of the nodules. Pain of varying severity in the area of nodules is the most common complaint in patients and can occur spontaneously or be provoked by any mechanical irritation of the skin, cold, as well as emotional stress. This pain syndrome in patients has been well studied and described in clinical practice, at the same time, there are no indications in the specialized dermatovenerological literature of the occurrence of pain in patients during sleep. The case of the diagnostics of cutaneous leiomyoma of the muscles lifting hair is presented in a 66-year-old patient who consulted a dermatovenerologist at the clinic of the Ural Research Institute of Dermatology and Immunopathology. The diagnosis was verified by a pathomorphological study of a skin biopsy. A detailed study of the patient's anamnesis and complaints revealed episodes of unbearable pain in the projection of rashes that occur during emotionally colored dreams. A new clinical syndrome of the disease is described – myalgia in the rem sleep, which can be explained by the predominance of the sympathetic nervous system and the activation of physiological functions of the body during dreams.

Keywords: cutaneous leiomyoma, clinical manifestations, myalgia in the rem sleep.

For citation: Kuklin I. A., Kokhan M. M., Iglukov V. A., Kuznetsov I. D., Kuklina M. K., Redkina E. V. Cutaneous leiomyoma of muscles lifting hair: description of a new clinical syndrome - myalgia in the rem sleep phase (clinical case) // *Lechaschi Vrach.* 2022; 12 (25): 96-99. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.015

Лейомиома кожи (ЛК) – редко встречающаяся доброкачественная опухоль, развивающаяся из гладких мышечных волокон. Локализуется на любых участках кожного покрова, где имеется гладкая мускулатура. В зависимости от гистогенеза опухоли выделяют три типа ЛК:

I тип – лейомиомы, развивающиеся из мышц, поднимающих волос (*erector pili*);

II тип – дартоидные (генитальные), образуются из мышц мошонки (*tunica dartos*), половых губ и вульвы, располагающихся радиально в дерме;

III тип – ангиолейомиомы, возникающие из мышечных элементов стенок мелких сосудов [1-4].

Чаще других встречаются ЛК из мышц, поднимающих волос, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу, манифестируют преимуще-

ственно во взрослом возрасте и обнаруживаются у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин. Клиническая картина характеризуется узелками полушаровидной формы плотноэластической консистенции, телесного, розового и красного цвета с коричневатым или синюшным оттенком, от 0,1 мм до 2 см в диаметре, с гладкой и блестящей поверхностью, которые располагаются асимметрично, изолированно или группируются на коже головы, боковых поверхностей шеи, туловища и нижних конечностей.

Известно, что болевые ощущения различной степени выраженности в области узелков являются самой распространенной жалобой у больных. При этом приступы боли могут возникать спонтанно или провоцироваться любыми механическими раздражениями кожи (трение одеждой,

давление и прикосновение), холодом, а также эмоциональным напряжением [5-8]. Этот болевой синдром у больных достаточно хорошо изучен и описан в литературе, при этом его интенсивность связывают с особенностями цитоархитектоники опухолей: высокой пролиферативной активностью гладкомышечных клеток, слабо выраженной соединительнотканной стромой и обильным сосудистым компонентом [1, 9]. В проведенном контекстном анализе специализированной дерматовенерологической литературы мы не нашли ни одной публикации, где при описании клинических проявлений у больных ЛК авторами было бы указано на появление болевых ощущений у пациентов во время сна.

В качестве примера описания нового клинического синдрома у больной ЛК

из мышц, поднимающих волос, приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

Больная Е., 66 лет, в апреле 2022 г. обратилась в клинику ГБУ СО «УрНИИДВиИ» с жалобами на высыпания на коже спины, сопровождающиеся покалыванием, периодическим зудом и болезненностью при соприкосновении с одеждой. Пациентку особенно беспокоят эпизоды нестерпимой боли, возникающие до 2-3 раз в течение ночи.

Считает себя больной в течение 12 лет, когда впервые заметила появление высыпаний на коже спины. За медицинской помощью не обращалась, поскольку высыпания не сопровождалась субъективными ощущениями. В течение последних 3-4 лет отмечает медленное увеличение элементов и возникновение новых очагов на коже спины, а также появление болезненности при тактильном контакте и соприкосновении с одеждой. На протяжении почти года во время эмоционально окрашенных сновидений испытывает нестерпимую боль и жжение кожи в области высыпаний. Эти неприятные ощущения продолжают еще несколько минут после пробуждения, могут повторяться несколько раз в течение ночи, физически и психологически изматывая больную, формируя у нее боязнь сна. При этом поверхностный сон без сновидений не вызывает у нее подобных ощущений.

Status localis: на коже правой подлопаточной области имеются множественные плотные приподнятые узелки диаметром до 12 мм, правильной

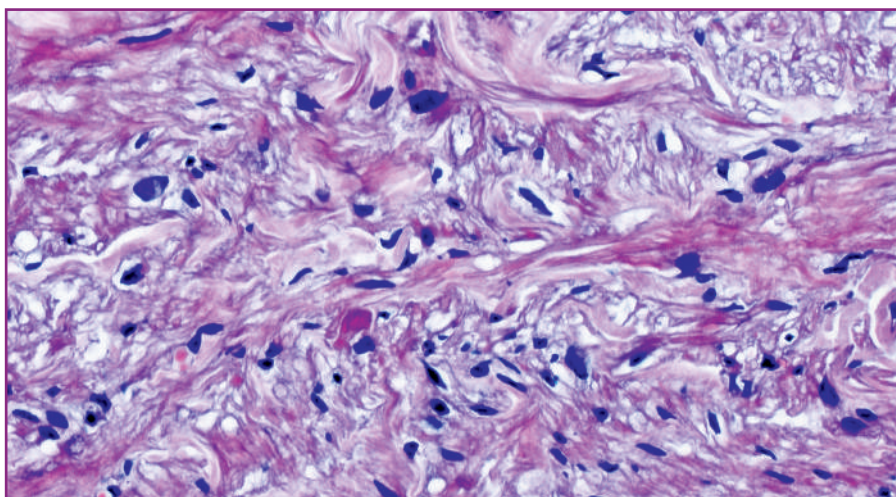


Рис. 2. Патоморфологические изменения в коже больной: переплетающиеся пучки дифференцированных гладкомышечных клеток с мономорфными вытянутыми ядрами и обильной эозинофильной цитоплазмой, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400 [данные получены авторами] / Pathomorphological changes in the patient's skin: interlacing bundles of differentiated smooth muscle cells with monomorphic elongated nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm, hematoxylin and eosin staining, magnification 400 [data obtained by the authors]

формы, овальных очертаний, с четкими границами и гладкой поверхностью, телесного и розовато-буроватого цвета, без признаков воспаления (рис. 1, 2). Регионарные лимфатические узлы не увеличены, мягко-эластической консистенции, безболезненные при пальпации. Дермографизм красный.

В клиническом анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. Исследования крови на вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека и комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* — отрицательные.

Для уточнения диагноза проведено патоморфологическое исследование биоптата кожи: под неизменным эпидермисом определяется опухолевый узелок с нечеткими границами, образованный переплетающимися пучками хорошо дифференцированных гладкомышечных клеток с мономорфными вытянутыми ядрами и обильной эозинофильной цитоплазмой (рис. 2).

С учетом клинических и патоморфологических данных больной был установлен диагноз: ЛК из мышц, поднимающих волос.

Направлена на консультацию к терапевту для решения вопроса о назначении блокаторов кальциевых каналов (нифедипин — 10 мг × 3 раза в сутки) или α-адреноблокаторов (празозин — 0,5 мг × 3 раза в сутки) для купирования болевых ощущений.

Заключение

Новый клинический синдром — миалгии при эмоционально окрашенных сновидениях может — возникать вследствие преобладания тонуса симпатической нервной системы и активизации физиологических функций организма — учащения дыхания и частоты сердцебиения, повышения артериального давления и двигательной активности спящего в фазу быстрого сна, а также непосредственного влияния эмоционального возбуждения на сокращения *musculus erector pili* [10-13].

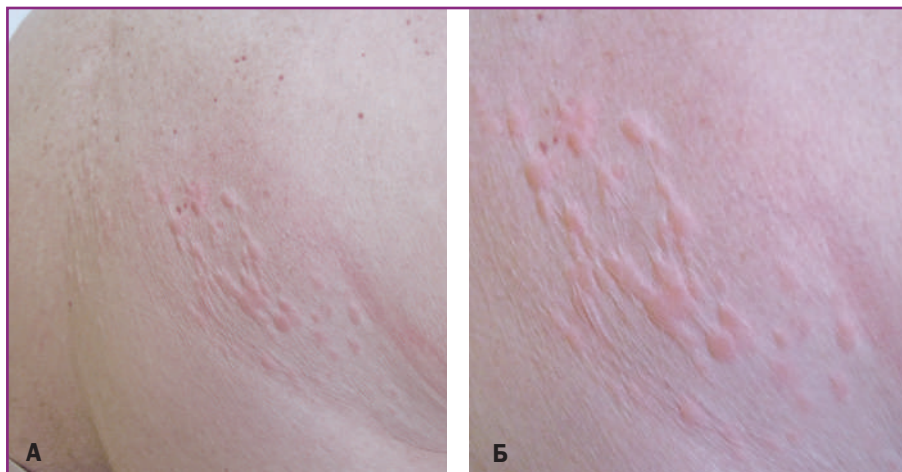


Рис. 1. Больная Е., плотные сгруппированные узелки на коже правой подлопаточной области [данные получены авторами] / Patient E., dense grouped nodules on the skin of the right subscapular region [data obtained by the authors]

Представленный клинический случай позволяет дополнить хорошо известные клинические проявления у больных ЛК еще одним новым клиническим синдромом — возникновением миалгии в фазу быстрого сна. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Акимов В. Г., Круглова Л. С. Доброкачественные опухоли кожи из жировой и мышечной ткани // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020; 23 (2): 68-73. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020268-73>. [Akimov V. G., Kruglova L. S. Benign skin tumors from adipose and muscle tissue // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2020; 23 (2): 68-73. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020268-73>.]
2. Грекова Ю. Н., Зильберберг Н. В., Торопова Н. П. и др. Лейомиома кожи (клиническое наблюдение) // Лечащий Врач. 2019; (11): 9-11. [Grekova Yu. N., Zil'berberg N. V., Toropova N. P. i dr. Skin leiomyoma (clinical observation) // The Lechaschi Vrach Journal. 2019; (11): 9-11.]
3. Шеклакова М. Н., Калпушева И. А., Катунина О. Р. и др. Лейомиома — клиническое наблюдение // Вестник дерматологии и венерологии. 2013; (2): 62-66. [Sheklakova M. N., Kappusheva I. A., Katunina O. R. i dr. Leiomyoma — a clinical observation // Vestnik dermatologii i venerologii. 2013; (2): 62-66.]
4. Malik K., Patel P., Chen J., et al. Leiomyoma cutis: a focused review on presentation, management, and association with malignancy // Am J Clin Dermatol. 2015; 16 (1): 35-46. DOI: 10.1007/s40257-015-0112-1.
5. Anandraj V., Kotasthane D. Cutaneous leiomyoma: A case study with review of literature on rare variants and clinical behaviour // Int J Pharma Bio Sci. 2015; 6 (3): 907-913.
6. Куклин И. А., Кохан М. М., Сафонова Г. Д. и др. Множественные узелки на коже спины // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016; 19 (4): 257-258. [Kuklin I. A., Kokhan M. M., Safonova G. D. i dr. Multiple nodules on the skin of the back // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2016; 19 (4): 257-258.]
7. Kim D. H., Lee J. S., Kim J. A., et al. Solitary Piloileiomyoma in the Scalp // Archives Craniofacial Surgery. 2017; 18 (1): 62-64.
8. Munusamy R., Begum S., Thamilselvan S. Zosteriform cutaneous leiomyoma: a case report // Int J Res Dermatol. 2021; (7): 466-468.
9. Панкратов В. Г., Панкратов О. В., Градова С. В. и др. Множественная пилолейомиома кожи: клинический случай и краткий обзор // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014; 5 (11): 42-47. [Pankratov V. G., Pankratov O. V., Gradova S. V. i dr. Multiple skin piloileiomyoma: a clinical case and a brief review // Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'ye. 2014; 5 (11): 42-47.]
10. Маркин С. П., Маркина В. А. Современный взгляд на проблему сна // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2011; (44): 134-137. [Markin S. P., Markina V. A. A modern view on the problem of sleep // Nauchno-medititsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2011; (44): 134-137.]
11. Чечик Н., Рушкевич Ю., Абельская И. и др. Физиологические аспекты сна // Наука и инновации. 2017; 12 (178): 4-8. [Chechik N., Rushkevich Yu., Abel'skaya I. i dr. Physiological aspects of sleep // Nauka i innovatsii. 2017; 12 (178): 4-8.]
12. Torkamani N., Ruffaut N.W., Jones L., et al. Beyond goosebumps: does the arrector pili muscle have a role in hair loss? // Int J Trichology. 2014; 6 (3): 88-94. DOI: 10.4103/0974-7753.139077.
13. Калинин А. В., Анцыборов А. В. Ночные кошмары в медицинской практике // Интерактивная наука. 2020; 3 (49): 7-16. [Kalinchuk A. V., Antsyborov A. V. Nightmares in medical practice // Interaktivnaya nauka. 2020; 3 (49): 7-16.]

Сведения об авторах:

Куклин Игорь Александрович, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; kuklin71@mail.ru

Кохан Муза Михайловна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая научным клиническим отделом дерматологии Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; mkokhan@yandex.ru

Игликов Валерий Адигомич, д.м.н., заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Челябинский областной кожно-венерологический диспансер № 3; 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, 12; kvd3chel@bk.ru

Кузнецов Игорь Дмитриевич, к.м.н., доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Пермский государственный

медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26; t516xc@yandex.ru

Куклина Мария Константиновна, старший преподаватель ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», г. Екатеринбург, ORCID: 0000-0002-1238-000X, e-mail: mmalysheva3@mail.ru

Редкина Елена Васильевна, ординатор клиники Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; elenaredkina11@yandex.ru

Information about the authors:

Igor A. Kuklin, Dr. of Sci. (Med.), Associate professor, Senior Researcher of the Scientific Clinical Department of Dermatology at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; kuklin71@mail.ru

Muza M. Kokhan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of Scientific Clinical Department of Dermatology at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; mkokhan@yandex.ru

Valeriy A. Iglikov, Dr. of Sci. (Med.), Deputy head physician of the State Budgetary Healthcare Institution Chelyabinsk Regional Skin and Venereological Dispensary No. 3; 12 Blukher Str., Chelyabinsk, 454048, Russia; kvd3chel@bk.ru

Igor D. Kuznetsov, MD, Associate Professor of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia; t516xc@yandex.ru

Mariya K. Kuklina, Senior Lecturer of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin; 19 Mira str., Yekaterinburg, 620002, Russia; mmalysheva3@mail.ru

Elena V. Redkina, Resident of the clinic at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; elenaredkina11@yandex.ru

Поступила/Received 21.10.2022

Принята в печать/Accepted 24.11.2022

Тяжелая пневмония при коинфекции ВИЧ/COVID-19 (случай из практики)

З. Г. Тагирова¹, ORCID: 0000-0001-6842-908X, tagirovaz05@mail.ru

Ж. Б. Понежева¹, ORCID: 0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

В. В. Макашова¹, ORCID: 0000-0002-0982-3527, veramakashova@yandex.ru

С. В. Шабалина¹, ORCID: 0000-0001-7102-5414, sv2810@mail.ru

С. А. Магомедова², ORCID: 0000-0002-3512-6047, saniyat-magomedova@yandex.ru

З. М. Даниялбекова², ORCID: 0000-0002-1050-0872, ZairaD05@mail.ru

И. Т. Шахбанов³, ORCID: albanec360@mail.ru

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 Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. Пандемия COVID-19 перевернула жизнь всех людей в обществе, изменив почти все аспекты повседневного существования, в связи с чем обсуждение проблемы коинфекции вируса иммунодефицита человека и COVID-19 в данном клиническом случае является необходимым и крайне актуальным для врачей. Взаимодействие вируса иммунодефицита человека и SARS-CoV-2, патогенетические особенности, клинические проявления сочетанной инфекции остаются актуальной темой для современных исследований и наблюдений. Следует отметить, что эти два вируса оказывают существенное воздействие на иммунную систему человека, и этот факт является перспективным для разработки клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи инфицированным вирусом иммунодефицита человека пациентам с COVID-19. В данной статье представлен клинический случай тяжелой пневмонии при коинфекции вирус иммунодефицита человека/COVID-19, который демонстрирует сложность в лечении таких пациентов. Инфицированный вирусом иммунодефицита человека пациент 4В стадии, отказавшийся от антиретровирусной терапии, а также от вакцинации против новой коронавирусной инфекции, заболевает COVID-19. На фоне затяжного течения COVID-19 произошло прогрессирование инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, с развитием тяжелой двусторонней пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши. Подчеркнута низкая приверженность к самоконтролю у пациента с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Использование неадекватных режимов антиретровирусной терапии и в последующем отказ от нее, отсутствие консультативной поддержки в отношении приверженности терапии приводят к безуспешным попыткам в достижении вирусологического контроля над инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, а также предотвращения прогрессирования тяжелой дыхательной недостаточности. Продемонстрировано влияние на присоединение пневмоцистной пневмонии с развитием такого осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром. Установлено, что коронавирусная инфекция в данном случае могла сыграть роль триггера в развитии пневмоцистной пневмонии у иммуносупрессивного пациента с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Обсуждаются вопросы современных методов лабораторного обследования и лечения инфекций нижних отделов респираторного тракта – наиболее распространенных рецидивирующих инфекций, в частности вируса иммунодефицита человека/синдрома приобретенного иммунодефицита, угрожающих жизни пациента.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, новая коронавирусная инфекция, пневмоцистная пневмония, саркома Капоши, антиретровирусная терапия.

Для цитирования: Тагирова З. Г., Понежева Ж. Б., Макашова В. В., Шабалина С. В., Магомедова С. А., Даниялбекова З. М., Шахбанов И. Т. Тяжелая пневмония при коинфекции ВИЧ/COVID-19 (случай из практики) // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 100-103. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.016

Severe pneumonia in HIV/COVID-19 co-infection (case study)

Zarema G. Tagirova¹, ORCID: 0000-0001-6842-908X, tagirovaz05@mail.ru

Zhanna B. Ponezheva¹, ORCID: 0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

Vera V. Makashova¹, ORCID: 0000-0002-0982-3527, veramakashova@yandex.ru

Svetlana V. Shabalina¹, ORCID: 0000-0001-7102-5414, sv2810@mail.ru

Saniyat A. Magomedova², ORCID: 0000-0002-3512-6047, saniyat-magomedova@yandex.ru

Zaira M. Danialbekova², ORCID: 0000-0002-1050-0872, ZairaD05@mail.ru

Islam T. Shakhbanov³, ORCID: 0000-0002-7453-2718, albanec360@mail.ru

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 Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. The COVID-19 pandemic has turned the lives of all people in society upside down, changing almost all aspects of everyday life, and therefore the discussion of the problem of CO-infection with HIV and COVID-19 in this clinical case is necessary and extremely relevant for doctors. The interaction of HIV and SARS-CoV-2, pathogenetic features, clinical manifestations of co-infection remain a relevant topic for modern research and observations. It should be noted that these two viruses have a significant impact on the human immune system, and this fact is promising for the development of clinical guidelines for the provision of medical care to HIV-infected patients with COVID-19. This article presents a clinical case of severe pneumonia in HIV/COVID-19 co-infection that demonstrates the difficulty in treating such patients. An HIV-infected patient of stage 4B who has refused ART, as well as vaccination against a new coronavirus infection, becomes ill with COVID-19. Against the background of the protracted course of COVID-19, there was a progression of HIV infection with the development of severe bilateral pneumocystis pneumonia and Kaposi's sarcoma. Low adherence to self-control in a patient with HIV infection was emphasized. The use of inadequate ART regimens and, subsequently, the rejection of it, the lack of advisory support regarding adherence to therapy, lead to successful attempts to achieve virological control over HIV infection, as well as to prevent the progression of severe respiratory failure. The effect on the accession of pneumocystis pneumonia with the development of such a complication as acute respiratory distress syndrome has been demonstrated. It was established that coronavirus infection in this case could play the role of a trigger in the development of pneumocystis pneumonia in an immunosuppressive patient with HIV infection. The issues of modern methods of laboratory examination and treatment of infections of the lower respiratory tract are discussed — the most common recurrent infections, including HIV/AIDS, threatening the patient's life.

Keywords: HIV infection, new coronavirus infection, pneumocystis pneumonia, Kaposi sarcomas, antiretroviral therapy.

For citation: Tagirova Z. G., Ponezheva Zh. B., Makashova V. V., Shabalina S. V., Magomedova S. A., Daniyalbekova Z. M., Shakhbanov I. T. Severe pneumonia in HIV/COVID-19 co-infection (case study) // Lechaschi Vrach. 2022; 12 (25): 100-103. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.016

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается серьезной проблемой здравоохранения как в Российской Федерации, так и во всем мире [1, 2]. Прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции, особенно при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ), приводит к критическому снижению CD4+ Т-лимфоцитов и иммуносупрессии. Снижение противoinфекционной защиты закономерно способствует развитию оппортунистических заболеваний, которые и являются в большинстве случаев причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов [3, 4]. В условиях пандемии COVID-19 эта проблема приобретает особую актуальность в связи с тем, что новая коронавирусная инфекция (НКИ) у больных с ВИЧ-инфекцией может иметь тяжелое и затяжное течение [5].

Клинический случай

Больной, 1991 г.р., поступил в стационар 25.09.2020 г. с жалобами на повышение температуры (38,5 °C), выраженную общую слабость, сухой кашель, сниженный аппетит, кровоточивость десен, ноющие боли в верхней челюсти.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 22.08.2020 г., когда впервые появился сухой кашель, общая слабость. Обратился в поликлинику по месту жительства, был направлен на компьютерную томографию грудной клетки (КТ ОГК). На КТ ОГК от 24.08.2020 г. данных за вирусную пневмонию нет, в этот же день взяты мазки на COVID-19, результат положительный.

Анамнез жизни: с 2014 г. наблюдается по поводу ВИЧ-инфекции, от антиретровирусной терапии (АРВТ) отказался. За пределы Республики Дагестан за последние 14 дней не выезжал. Часто находился в местах массового скопления людей.

Назначено лечение: ингавирин, витамины D и C, Цинктерал. На фоне проводимой терапии состояние пациента ухудши-

лось: выросла общая слабость, в полости рта в проекции второго центрального резца справа на верхней челюсти появилось образование багрового цвета округлой формы, болезненное, кровоточащее при прикосновении. Терапия продолжена, но 25.09.2020 г. в связи с повышением температуры до фебрильных цифр, усилением болей в области верхней челюсти и нарастающей слабости направлен в Республиканский центр инфекционных болезней города Махачкалы Республики Дагестан.

При поступлении: состояние тяжелое, жаловался на общую слабость, боли в верхней челюсти.

В области 28-го зуба определяется округлое образование синюшно-багрового цвета, размером 1 × 1 см, белый налет на внутренней стороне щек, на нёбе, мелкоточечные кровоизлияния на слизистых оболочках щек. При контакте образование кровоточит. Слизистая покрыта беловатыми наложениями на багровом фоне, кровоточит при прикосновении, имеет неприятный запах. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-желтушные, с сероватым оттенком, влажные на ощупь.

Периферические лимфоузлы увеличены: подчелюстные и переднешейные размерами 1-2 см в диаметре, справа и слева умеренно болезненные при пальпации, не спаяны с окружающими тканями и между собой. При пальпации мышц отмечается легкая болезненность во всех группах.

Грудная клетка — цилиндрической формы, равномерно участвует в акте дыхания. Аускультативно дыхание ослаблено в нижних отделах легких с двух сторон. Сатурация SpO₂ — 99%, частота дыхательных движений (ЧДД) — 20 раз в минуту. Тоны сердца несколько приглушены, ритм правильный, артериальное давление (АД) — 125/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 ударов в минуту.

Язык влажный, обложен белым налетом. Зев и миндалины гиперемированы, с белым налетом. Живот не вздут,

при глубокой пальпации умеренно болезненный, больше по ходу толстой кишки и в правом подреберье. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 2 см, чувствительна при пальпации, край плотной консистенции. Селезенка увеличена, выступает на 2 см ниже края реберной дуги, мягкоэластичной консистенции.

В общем анализе крови при поступлении — анемия средней степени тяжести (гемоглобин — 73 г/л, эритроциты — $2,8 \times 10^{12}$), тромбоцитопения — 37×10^9 /л; лейкопения — $2,8 \times 10^9$, лимфопения — $0,6 \times 10^9$, СОЭ — 64 мм/ч.

Коагулограмма от 26.09.2020 г.: повышение уровня фибриногена — 6,64 г/л; повышение уровня D-димера — 3,92 мг/л и С-реактивного белка (СРБ) — 29 мг/л.

В биохимическом анализе крови: гипергликемия — 10,4 ммоль/л, гипохолестеринемия — 2,4 ммоль/л, гипокальциемия — 1,13 ммоль/л. Остальные показатели в пределах нормы.

Мазок на COVID-19 от 26.09.2020 г. — положительный.

Электрокардиограмма от 27.09.2020 г.: ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца. Диффузные изменения миокарда.

УЗИ внутренних органов от 02.10.2020 г. Заключение: признаки диффузных изменений паренхимы печени, острого холецистита, холангита, реактивного панкреатита.

Мазок на флору и чувствительность из носа и зева от 26.09.2020 г. — выделен дрожжеподобный грибок рода *Candida* (10^8), чувствительный к нистатину.

Исследование иммунного статуса: CD3+CD4+, результат — 13 (норма — $540-1460 \times 10^6$ /л), CD3+CD8+, результат — 829 (норма — $210-1200 \times 10^6$ /л); CD4/CD8, результат — 0,02 (норма — 1,00-3,50%).

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) от 05.10.20 г.: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, вовлечение паренхимы справа и слева по 25-30%, выпот в обеих плевральных полостях. Сплотные узелки в обоих легких. Лимфаденопатия внутригрудных и внутрибрюшных лимфоузлов.

Консилиумом врачей высказано мнение, что в данном случае, с учетом диффузного неравномерного характера распределения «матового стекла» и наличия ВИЧ-инфекции, КТ-картина более соответствует пневмоцистной пневмонии, чем пневмонии при COVID-19.

Консультация врача СПИД-центра. Заключение: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования вне АРВТ, саркома Капоши, пневмоцистная пневмония. Плеврит. Кандидоз ротовой полости. НКИ, тяжелой степени тяжести, подтвержденный случай — полимеразная цепная реакция (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке положительная от 16.09.2020 г.

Проводилось лечение: оксигенотерапия увлажненным кислородом, антибактериальные средства (цефтриаксон, азитромицин, ванкомицин, ко-тримоксозол), противовирусные препараты (Никавир, долутегравир, Гептавир), флуконазол, а кроме того, дексаметазон, амброксол, Верошпирон, фуросемид, эритроцитарная масса, тромбомасса, Реланиум, Промедол.

Состояние пациента на 10-й день стационарного лечения на фоне проводимой терапии оставалось тяжелым, без положительной динамики. Сохранялась одышка в покое смешанного характера, больной жаловался на чувство нехватки воздуха, беспокойство, выраженную слабость, потливость, сниженный аппетит, боли в мышцах и животе.

Объективно: кожные покровы бледные с сероватым оттенком, лицо одутловатое, отечное. Живот вздут, болезненность

в эпигастрии и правом подреберье, симптом Ортнера — резко положительный. Дыхание брюшное. SpO₂ — 94%, АД — 110/60 мм рт. ст., ЧСС — 104 уд./мин, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

На 8.10.2020 г. состояние очень тяжелое, сознание сохранено. Дыхание самостоятельное, проводится оксигенация через носовые канюли. SpO₂ — 98%, ЧДД — 22 в мин, ЧСС — 98 уд./мин, АД — 108/70 мм рт. ст. Аускультативно — дыхание ослаблено по всем легочным полям, тоны сердца ритмичные, приглушены.

Данные рентгенографии (РГ) ОГК от 07.10.2020 г., заключение: РГ-3, двусторонняя полисегментарная пневмония. Вовлечение паренхимы легких справа — 30-35%, слева — 50-70%. Интерстициальные изменения в обоих легких.

Несмотря на проводимое лечение, на 15-й день пребывания в стационаре, утром отмечалась отрицательная динамика в виде появления церебральной и дыхательной недостаточности, нарастания гемодинамических нарушений (ЧДД — 44, психомоторное возбуждение, розовая пена из полости рта). Кожные покровы цианотичны, выраженная одышка смешанного генеза с втяжением межреберных промежутков грудной клетки, вспомогательной мускулатуры.

Аускультативно: разнокалиберные хрипы по всем полям на фоне ослабленного дыхания. SpO₂ — 81%, ЧСС — 128, тоны сердца приглушены. На периферии пульс прощупывается с трудом. Диурез снижен. Кожа покрыта обильным потом. Сознание угнетено, респираторная поддержка — инвазивная вентиляция легких.

Лабораторные данные от 9.10.2020 г.: эритроциты — $2,67 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 67 г/л, гематокрит — 20,1%, лейкоциты — $3,37 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 8×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов — 45 мм/ч, креатинин — 206 мкмоль/л, мочевина — 22,2 ммоль/л, сахар — 9,2 ммоль/л, натрий — 116 ммоль/л, калий — 4,61 ммоль/л, кальций — 0,98 ммоль/л, СРБ — 153 мг/л. D-димер — 19,44 мг/л. Прокальцитонин — 8,616 нг/мл. Мазок из носа на SARS-CoV-2 — положительный.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, на 18-й день болезни в 22:30 произошла остановка сердечной деятельности, арефлексия, пульс на сонных артериях не прощупывался. Констатирован летальный исход. От аутопсии родственники отказались.

Посмертный диагноз: НКИ COVID-19, лабораторно подтвержденная, респираторный дистресс-синдром. ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования вне АРВТ. Внебольничная двусторонняя пневмоцистная пневмония тяжелой степени, дыхательная недостаточность 2-3 ст. Новообразование слизистой оболочки ротовой полости (саркома Капоши). Лимфаденопатия. Трехростковая цитопения.

Сопутствующие заболевания: НКИ, лабораторно подтвержденная. Анемия тяжелой степени.

Причина смерти (заключение комиссии): смерть больного наступила вследствие отека легких, который явился осложнением основного заболевания (COVID-19) на фоне ВИЧ-инфекции.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует реальности настоящего времени: ВИЧ-инфицированный пациент 4В стадии, отказавшийся от АРВТ и от вакцинации против НКИ, заболевает COVID-19. На фоне иммунодефицита элиминация SARS-CoV-2 не состоялась в течение 1,5 месяцев. Затяжное течение COVID-19 привело к прогрессированию ВИЧ-инфекции с развитием тяжелой

двусторонней пневмоцистной пневмонии, саркомы Капоши. НКИ в данном случае могла сыграть роль триггера в развитии пневмоцистной пневмонии у иммуносупрессивного пациента с ВИЧ-инфекцией. Однако нельзя исключить одновременное поражение легких COVID-19 и *Pneumocystis jirovecii* с развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома и летального исхода. Учитывая все имеющиеся обстоятельства, прогноз для жизни данного пациента с ВИЧ-инфекцией 4В стадии, не получавшего АРВТ, был крайне неблагоприятным с момента инфицирования SARS-CoV-2, от которого пациент не был вакцинирован. ■

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

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020. State Report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021. 256 p.]
2. UNAIDS Data 2019. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva 2020 https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf. Date accessed: April 8, 2020.
3. Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа / Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. 2006. 38 с.
[Management of patients with opportunistic infections and common symptoms of HIV/AIDS / Clinical Protocol for the WHO European Region // 2006. 38 p.]
4. Иоанниди Е. А., Чернявская О. А., Макарова И. В., Тимонова М. С., Божко В. Г. Поражение органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник Волгоградского медицинского университета. 2010; 2 (34): 113-116.
[Ioannidi E. A., Chernyavskaya O. A., Makarova I. V., Timonova M. S., Bozhko V. G. Defeat of the respiratory organs in HIV-infected patients // Vestnik Volgogradskogo medicinskogo universiteta. 2010; 2 (34): 113-116.]
5. US Centers for Disease Control and Prevention. What to Know About HIV and COVID-19 Atlanta, GA, 2020 Accessed on April 16 at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/hiv.html>.

Сведения об авторах:

Тагирова Зарема Гаджимирзиевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; tagirovaz05@mail.ru

Понезева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru

Макашова Вера Васильевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; veramakashova@yandex.ru

Шабалина Светлана Васильевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; svz2810@mail.ru

Магомедова Саният Ахмедгаджиевна, к.м.н., доцент кафедры факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; saniyat-magomedova@yandex.ru

Даниялбекова Заира Мутагировна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; ZairaD05@mail.ru

Шахбанов Ислам Тажудинович, клинический ординатор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; albanec360@mail.ru

Information about the authors:

Zarema G. Tagirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзора; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia tagirovaz05@mail.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзора; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia doktorim@mail.ru

Vera V. Makashova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзора; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia veramakashova@yandex.ru

Svetlana V. Shabalina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзора; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; svz2810@mail.ru

Saniyat A. Magomedova, MD, Associate Professor of the Department of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; saniyat-magomedova@yandex.ru

Zaira M. Danialbekova, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; ZairaD05@mail.ru

Islam T. Shakhbanov, clinical resident of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; albanec360@mail.ru

Поступила/Received 14.11.2022

Принята в печать/Accepted 17.11.2022

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Гематология	РМАНПО, кафедра гематологии и трансфузиологии терапевтического факультета, Москва	Гематологи, терапевты, педиатры	10.01-06.02	1 мес
Клинические рекомендации по кислотозависимой патологии органов пищеварения	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), кардиологи, пульмонологи, гериатры, клинические фармакологи	06.02-11.02	1 нед
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии терапевтического факультета, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи)	12.01-08.02	1 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней терапевтического факультета, Москва	Инфекционисты, врачи общей практики (семейные врачи), терапевты, гастроэнтерологи	09.01-04.02	1 мес
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи-иммунологи и др.	10.01-06.02	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи, косметологи	23.01-18.02	1 мес
Диагностика и неотложная помощь при острых отравлениях аварийно-опасными химическими веществами	РМАНПО, кафедра клинической токсикологии терапевтического факультета, Москва	Токсикологи, врачи скорой медицинской помощи, анестезиологи-реаниматологи	12.01-25.01	2 нед
Диетология и нутрициология в практике врача клинической специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, эндокринологи и другие	16.01-15.03	2 мес
Нефрология	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа терапевтического факультета, Москва	Нефрологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), ревматологи, эндокринологи, урологи, кардиологи	16.01-11.02	1 мес
Психотерапия	РМАНПО, кафедра психотерапии и сексологии терапевтического факультета, Москва	Психотерапевты	11.01-07.02	1 мес

Лечащий Врач

Medical Journal

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Оформить подписку на научно-практический журнал «Лечащий врач» легко:

— в каталоге Почты России (Индекс П1642)

— на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

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

ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия
Уронефрология

02 Кардиология
Ангиология
Гастроэнтерология
Гепатология

03 Эндокринология
Гинекология

04 Аллергология
Ревматология

05 Психоневрология
Дерматовенерология

06 Педиатрия
Нутрициология

07 Кардиология
Ангиология
Ревматология

08 Гастроэнтерология
Гепатология

09 Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

10 Бронхопульмонология
ЛОР-заболевания
Психоневрология

11 Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология
Эндокринология



Реклама 16+

Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

- издаётся с 1998 года;
- с 2008 года решением Президиума Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) включён в список ведущих рецензируемых научных журналов;
- префикс DOI 10.51793;
- издание занимает 63 место из 445 в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» (входящие в перечень ВАК);
- двухлетний импакт-фактор журнала с учётом цитирования из всех источников составляет 0,458;
- научно-практические статьи для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, узких специалистов;
- 12 выпусков в год.

Отдел подписки и распространения: xpress@osp.ru

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 уrogenитальные 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