

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 26 № 12 2023



КАРДИОЛОГИЯ



ГИНЕКОЛОГИЯ

• Особенности фармакотерапии амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями • Прогностическое значение маркеров кардиальной дисфункции у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью

• Ведение беременности у пациенток с нарушением углеводного обмена • Течение беременности при синдроме гиперстимуляции яичников • Влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации на биоценоз половых путей пациенток

**Страничка педиатра.
В помощь врачу-практику**

Страничка педиатра

Актуальная тема

Событие

- Гастроинтестинальная аллергия: алгоритмы для педиатра
- Фармакогеномика в детской онкологии: преодоление токсичности противоопухолевой терапии • Проблема дефицита факторов противосвертывающей системы • Клинико-статистические показатели заболеваемости детей, рожденных после ЭКО • Грипп у детей
- Боль в спине: есть ли решения? • Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у пациенток постменопаузального периода
- Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии. Обзор симпозиума

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

Medical Journal Лечащий Врач

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



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.

Реклама 16+

Отдел подписки и распространения: xpress@osp.ru

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 26 № 12 2023

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», 2023

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 — 19.12.2023 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

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

РЕКЛАМА

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

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 26 № 12 2023

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,
Dr. of Sci (Med), Professor
EDITOR IN CHIEF Elena Girutsкая, 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, Dobrolyubovpr-d, Build. 3
Moscow, 127254, Russia
Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82
© 2023 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 — 19.12.2023

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

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

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

DEPARTMENT OF ADVERTISING

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

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house ООО «РИММИНИ»

7, of. 3, Krasnozvezdnaya, Nizhnii Novgorod, 603104

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

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

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

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

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

PRESIDENT MICHAEL Borisov
DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina
COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ. ТОМ 26. № 12. 2023. <https://journal.lvrach.ru>

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. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Bolotova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- N. I. Briko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Yu. Ya. Vengervich**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- Yu. A. Gallyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- N. A. Gepp**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- I. V. Druk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- M. I. Dubrovskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. M. Zheltikova**, Dr. of Sci. (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)
- N. V. Zilberberg**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)
- I. V. Zorin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
- S. N. Zorkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)
- S. Yu. Kalinchenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- A. V. Karaulov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- G. N. Karetkina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. P. Karpova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- E. A. Klimova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- N. G. Kolosova**, MD., Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- P. V. 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**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)
- M. A. Livzan**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- I. V. Maev**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. A. Melnichenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
- A. A. Mamedov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)
- O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- A. M. Mkrumyan**, 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. Svistushkin**, 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)
- 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., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natural Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "Dream Clinic" (Moscow, Russia)
- Yu. L. Soldatsky**, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)
- L. G. Turbina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Toroptsova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)
- E. G. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- N. V. Chichasova**, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. G. Chuchalin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University of Russia (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)
- M. N. Shatikhin**, Dr. of Sci. (Med), Deputy Dean of the Faculty of Surgery, Professor of the Department of Endoscopic Urology, urologist of the highest qualification category of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- V. Yu. Shilo**, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- L. D. Shkolnik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- P. L. Scherbakov**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
- L. A. Scheplyagina**, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- P. A. Scheplev**, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region
- D. Yuschuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

- Z. Sh. Ashurov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
- V. Z. Jalalova**, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (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. Sh. Inoyatov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., 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 (Chicago, USA)

Лечащий Врач

ТОМ 26 № 12 2023

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

Кардиология

Cardiology



- 6 Анализ особенностей фармакотерапии амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации по результатам онлайн-анкетирования врачей/ Н. О. Крюкова, Ю. А. Филимонкина, Л. В. Михайлова, Е. В. Курт-Коваленко, В. В. Рафальский, Ж. Декенова**

- 6 Analysis of the characteristics of pharmacotherapy for outpatients with cardiovascular diseases in the Russian Federation based on the results of an online survey of doctors/ / N. O. Kryukova, Yu. A. Filimonkina, L. V. Mikhailova, E. V. Kurt-Kovalenko, V. V. Rafalskiy, Zh. Dekenova**

- 15 Прогностическое значение маркеров кардиальной дисфункции у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью/ Е. В. Коваленко, Л. И. Маркова, О. Л. Белая, В. Н. Оранжевеева**

- 15 Prognostic significance of cardiac dysfunction markers in comorbid patients with chronic heart failure/ E. V. Kovalenko, L. I. Markova, O. L. Belaya, V. N. Oranzhereeva**

- 25 Персонализированный подход к ведению беременности и способу родоразрешения у пациенток с нарушением углеводного обмена/ Е. В. Шапошникова, Д. А. Маисеенко, Ю. Е. Семенова, К. И. Менцик**

- 25 A personalized approach in the pregnancy management and the method of delivery in patients with impaired carbohydrate metabolism/ E. V. Shaposhnikova, D. A. Maiseenko, Yu. E. Semenova, K. I. Menzik**

- 31 Особенности течения беременности при синдроме гиперстимуляции яичников/ И. А. Салов, И. А. Аржаева, Д. А. Тяпкина**

- 31 Features of the course of pregnancy in ovarian hyperstimulation syndrome/ I. A. Salov, I. A. Arzhaeva, D. A. Tyapkina**

- 39 Влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации на биоценоз половых путей пациенток с повторным кесаревым сечением/ З. А. Товсултанова, С. С. Нурмагомедова, Ш. Ш. Раджабова, П. М. Омарова, О. Х. Мусаев**

- 39 The influence of low-frequency ultrasonic cavitation on the biocenosis of the genital tract of patients with repeated caesarean section/ Z. A. Tovsultanova, S. S. Nurmagomedova, Sh. Sh. Radzhabova, P. M. Omarova, O. Kh. Musaev**

Гинекология

Gynecology



Страничка педиатра
В помощь врачу-практику
Pediatrician's page.
For a medical practitioner

Страничка педиатра
Pediatrician's page

Актуальная тема
Topical theme

Событие
Event

Alma-mater

45 Гастроинтестинальная аллергия: алгоритмы для амбулаторного педиатра/	O. X. Konobeitsev
45 A pediatrician's guide to gastrointestinal allergies/	O. Kh. Konobeitsev
50 Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии/	Ю. В. Диникина, Е. Н. Имянитов, М. Б. Белогурова, И. Л. Никитина
50 Pharmacogenomics in pediatric oncology: possibility to overcome drug-induced toxicity of anticancer treatment/	Yu. V. Dinikina, E. N. Imyaninov, M. B. Belogurova, I. L. Nikitina
57 Проблема дефицита факторов противосвертывающей системы. Клинический пример/	О. Б. Гордеева, А. В. Доброток, И. В. Андреева, Е. В. Довгань, О. А. Егорова, В. С. Каргин
57 The problem of deficiency of factors of the anticoagulant system. Clinical case/	O. B. Gordeeva, A. V. Dobrotok, I. V. Andreeva, E. V. Dovgan, O. A. Egorova, V. S. Kargin
64 Клинико-статистические показатели заболеваемости детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения/	Н. П. Проватар, Е. И. Каширская, Н. Ю. Танющева, В. Н. Кузьмин, Н. В. Ткачева, Л. А. Гончарова
64 Clinical and statistical indicators of the incidence of children born after in vitro fertilization/	N. P. Provatar, E. I. Kashirskaya, N. Yu. Tanyushcheva, V. N. Kuzmin, N. V. Tkacheva, L. A. Goncharova
70 Грипп у детей Астраханской области/	Р. С. Аракельян, А. Е. Маслянинова, Д. Н. Касаткин, Н. А. Аббасова, Х. Х. Саадуева, А. Д. Кункашева, К. К. Нурушева
70 Flu in children of the Astrakhan region/	R. S. Arakelyan, A. E. Maslyaninova, D. N. Kasatkin, N. A. Abbasova, Kh. Kh. Saadueva, A. D. Kunkasheva, K. K. Nurusheva
76 Боль в спине: есть ли решения?/	Е. С. Шишкина
76 Back pain: are there solutions?/	E. S. Shishkina
82 Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у пациенток постменопаузального периода с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией/	М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. Ф. Гришина, А. А. Вихарева, Г. Б. Колотова
82 Carotid atherosclerosis in postmenopausal patients with undifferentiated connective tissue dysplasia/	M. A. Shambatov, N. V. Izmozherova, A. A. Popov, I. F. Grishina, A. A. Vikhareva, G. B. Kolotova
90 Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали. Обзор спутникового симпозиума/	И. А. Белокрылов
90 Improving the quality of life and improving prognosis in cardiology: two sides of the same coin. Overview of the satellite symposium/	I. A. Belokrylov
96 Последипломное образование	
96 Postgraduate education	

Анализ особенностей фармакотерапии амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации по результатам онлайн-анкетирования врачей

Н. О. Крюкова, <https://orcid.org/0000-0002-2379-6764>, krukovano@yandex.ru

Ю. А. Филимонкина, <https://orcid.org/0009-0000-1864-2448>, j.filimonkina@mail.ru

Л. В. Михайлова, <https://orcid.org/0000-0001-5070-5955>, mihalysa@mail.ru

Е. В. Курт-Коваленко, <https://orcid.org/0009-0000-6115-2743>, ekaterina.kurt.kovalenko@gmail.com

В. В. Рафальский, <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>, v.rafalskiy@mail.ru

Ж. Декенова, <https://orcid.org/0009-0000-8774-3904>, gandek601@gmail.com

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; 236041, Россия, Калининград, ул. Александра Невского, 14

Резюме

Введение. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России достаточно высоки. Главным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности является артериальная гипертензия. При этом в значительной степени смертность обусловлена также ишемической болезнью сердца. Во многом течение сердечно-сосудистых заболеваний зависит от ранней постановки диагноза и незамедлительного назначения адекватной терапии.

Материалы и методы. В данном исследовании было проведено анкетирование 124 врачей. В первой части исследования проводилась оценка антигипертензивной терапии, использовались результаты анкетирования 104 респондентов. Во второй части для оценки лечения, назначенного пациентам в первый год после перенесенного острого коронарного синдрома, использовались данные, полученные при опросе 20 врачей.

Результаты. Большинство респондентов имели специализацию «терапевт» и достаточный клинический опыт (свыше 20 лет). Однако достаточно много пациентов при этом получали нерациональные комбинации препаратов. Это привело к тому, что многие больные артериальной гипертензией не достигли целевых уровней артериального давления в течение рекомендуемых 3 месяцев. Также часто пациентам в течение первого года после перенесенного острого коронарного синдрома в качестве двойной антиагрегантной терапии респонденты назначали комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при доказанной эффективности использования тикагрелора. При назначении статинов большинство опрошенных врачей отдавали предпочтение аторвастатину при наличии сведений о большей эффективности розувастатина. 35% респондентов назначают триметазидин более чем половине пациентов в течение первого года после перенесенного острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фармакотерапия, острый коронарный синдром, амбулаторная практика.

Для цитирования: Крюкова Н. О., Филимонкина Ю. А., Михайлова Л. В., Курт-Коваленко Е. В., Рафальский В. В., Декенова Ж. Анализ особенностей фармакотерапии амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации по результатам онлайн-анкетирования врачей. *Лечащий Врач*. 2023; 12 (26): 6–14. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.001>

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

Analysis of the characteristics of pharmacotherapy for outpatients with cardiovascular diseases in the Russian Federation based on the results of an online survey of doctors

Nadezhda O. Kryukova, <https://orcid.org/0000-0002-2379-6764>, krukovano@yandex.ru

Yuliya A. Filimonkina, <https://orcid.org/0009-0000-1864-2448>, j.filimonkina@mail.ru

Larisa V. Mikhailova, <https://orcid.org/0000-0001-5070-5955>, mihalysa@mail.ru

Ekaterina V. Kurt-Kovalenko, <https://orcid.org/0009-0000-6115-2743>, ekaterina.kurt.kovalenko@gmail.com

Vladimir V. Rafalskiy, <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>, v.rafalskiy@mail.ru

Zhanel Dekenova, <https://orcid.org/0009-0000-8774-3904>, gandek601@gmail.com

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russia

Abstract

Background. Morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Russia is high. Arterial hypertension is the main risk factor for cardiovascular diseases and mortality. At the same time, mortality is also caused by coronary heart disease. It is important that the course of cardiovascular diseases depends on early diagnosis and the immediate appointment of adequate therapy.

Materials and methods. In this study, 124 physicians were surveyed. In the first part, antihypertensive therapy was studied, the results of a survey of 104 respondents were used. In the second part, we studied the therapy prescribed in the first year to patients after acute coronary syndrome, using responses received from 20 physicians.

Results. Most of the respondents had the specialization of a general practitioner and had sufficient clinical experience (over 20 years). However, a large number of patients received irrational combinations of drugs. Therefore, many patients with arterial hypertension did not reach the target blood pressure levels within the recommended 3 months. Also, respondents often prescribed a combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel to patients during the first year after acute coronary syndrome as a double antiplatelet therapy with the proven effectiveness of using ticagrelor. When prescribing statins, most of the surveyed physicians preferred atorvastatin if there was information about the greater effectiveness of rosuvastatin. 35% of respondents prescribe trimetazidine to more than half of patients during the first year after acute coronary syndrome.

Keywords: arterial hypertension, ischemic heart disease, pharmacotherapy, acute coronary syndrome, outpatient practice.

For citation: Kryukova N. O., Filimonkina Yu. A., Mikhailova L. V., Kurt-Kovalenko E. V., Rafalskiy V. V., Dekenova Zh. Analysis of the characteristics of pharmacotherapy for outpatients with cardiovascular diseases in the Russian Federation based on the results of an online survey of doctors. *Lechaschi Vrach.* 2023; 12 (26): 6-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.001>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из самых главных проблем здравоохранения и обуславливают высокую инвалидность и смертность населения. По данным Всемирной организации здравоохранения ССЗ являются основной причиной смерти людей трудоспособного возраста во всем мире. В структуре смертности в 2020 г. доля умерших от ССЗ в Российской Федерации составляла 44%. По показателям Росстата с 2016 г. наблюдается постепенное повышение смертности от сердечно-сосудистых причин: в 2020 г. она составила 938 536 человек против 904 055 человек в 2016 г. В значительной степени смертность от ССЗ обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС). В 2020 г. диагноз ИБС как причина смерти был указан в 508 657 случаях против 481 780 случаев в 2016 г., из них на долю инфаркта миокарда приходилось 13% в 2016 г. и 11,4% в 2020 г.

Одним из важнейших модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является повышенное артериальное давление (АД). По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России среди лиц 25-64 лет составила 44% [1]. Исследование, проведенное в США с 1980 по 2000 г., показало, что снижение уровня смертности от ИБС на 44% связано со снижением уровня факторов риска, в том числе и со снижением уровня систолического артериального давления (САД). Возможность подобного влияния на смертность является также актуальной и для России [1, 2].

Известно, что наиболее опасными в плане прогноза после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) являются первые 12 месяцев: частота летальных исходов в этот период составляет 10,9% [3]. Одним из факторов развития ССО после перенесенного ОКС является низкая приверженность пациентов лечению, особенно — приему антиагрегантов. Около трети пациентов, перенесших ОКС, досрочно прекращают прием рекомендованной в стационаре терапии [4]. Среди пациентов с АГ приверженность лечению также невысока: лишь 50-60% больных постоянно принимают антигипертензивные препараты, часть пациентов (16-60%) прекращают их прием в течение первого года с момента назначения, что также является фактором риска ССО [5]. Очевидно, что рациональная медикаментозная терапия и высокая приверженность пациентов позволяют улучшить прогноз при ССЗ.

Существует множество факторов, влияющих на успешность фармакотерапии пациентов с ССЗ. К основным можно отнести приверженность пациентов лечению, а также информированность врачей о современных подходах к обследованию и лечению пациентов. Так, показано, что на амбулаторном этапе пациентам, перенесшим ОКС, антиагреганты назначаются в 89,7% случаев, а двойная антиагрегантная терапия — лишь в 37,9% случаев [6]. Это демонстрирует необходимость исследования применения лекарственных препаратов (ЛП) в условиях реальной клинической практики.

Целью данной работы было исследование фармакотерапии пациентов с ССЗ в амбулаторной практике.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) выявить предпочтения врачей при назначении ЛП для лечения АГ и в течение первого года после ОКС в амбулаторной практике;

2) выяснить мнение врачей об эффективности и безопасности назначаемых препаратов для лечения АГ;

3) изучить представления врачей о приверженности пациентов проводимой фармакотерапии.

Материалы и методы исследования

Для проведения фармакоэпидемиологического исследования использован метод анкетирования. Анкетирование состояло из двух частей: первая была посвящена оценке назначения препаратов пациентам с АГ, вторая — пациентам в течение года после перенесенного ОКС в амбулаторной практике. Таким образом, для анализа данных о назначении ЛП для лечения АГ использованы результаты анкетирования 104 респондентов, для анализа данных о назначении ЛП в течение первого года после ОКС использованы результаты анкетирования 20 респондентов.

Были разработаны две анкеты, каждая из которых состояла из 18 вопросов, позволяющих получить информацию о предпочтениях врачей при назначении фармакотерапии пациентам с АГ или пациентам в течение первого года после ОКС, об оценке эффективности и безопасности ЛП в реальной клинической практике, а также оценить компетенцию врачей. Был проведен сравнительный анализ полученных результатов анкетирования. Данные приведены в процентном соотношении и представлены графически.

Результаты исследования

Первые три вопроса в каждой анкете позволяли уточнить специализацию, возраст и стаж врачебной деятельности респондентов. Большинство отвечавших на вопросы о фармакотерапии АГ имели специализацию «терапевт» (68,27%) или «кардиолог» (17,31%), также были опрошены эндокринологи и врачи общей практики. Возраст более половины проанкетированных составлял 50-69 лет (56,73%), стаж работы по специальности — свыше 20 лет (61,54%).

Большинство специалистов, отвечавших на вопросы по поводу назначения ЛП в течение первого года после ОКС, имели специализацию «кардиолог» (75%) или «терапевт» (25%), возраст — 50-69 лет (55%) и стаж работы по специальности большинства опрошенных (60%) — свыше 20 лет.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточном клиническом опыте опрошенных специалистов, непосредственном участии в фармакотерапии амбулаторных пациентов с ССЗ и возможности оценить ее эффективность и безопасность в реальной клинической практике.

Первая часть исследования была посвящена изучению фармакотерапии АГ в амбулаторной практике. Большинство (48,48%) специалистов отдают предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при лечении АГ, еще 44,44% выбирают блокаторы АТ1-рецепторов (сартаны) и лишь 7,07% назначают ЛП других классов (бета-блокаторы или блокаторы медленных кальциевых каналов — БКК).

При этом из ИАПФ проанкетированные врачи чаще всего выбирают периндоприл или лизиноприл (рис. 1), а из сартанов — лозартан или валсартан (рис. 2).

Из класса бета-блокаторов опрошенные врачи в подавляющем большинстве случаев выбирают бисопролол (рис. 3), а из класса БКК — амлодипин (рис. 4). Также большинство (49,74%) проанкетированных нами специалистов указали, что из группы диуретиков чаще выбирают индапамид.

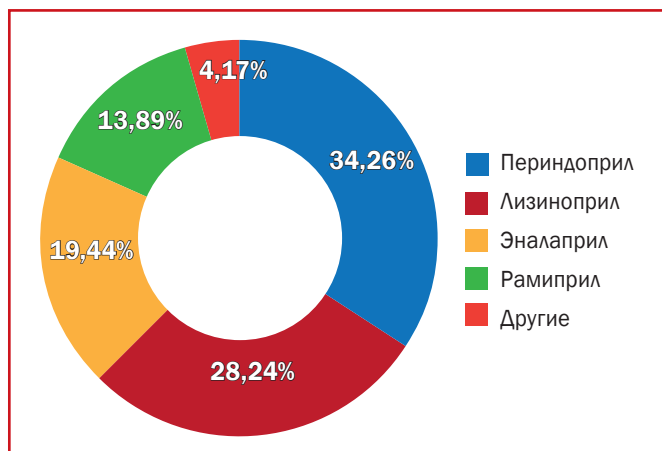


Рис. 1. Распределение предпочтений врачей при выборе ИАПФ [данные авторов] / Distribution of physicians' preferences when choosing ACEI [authors' data]

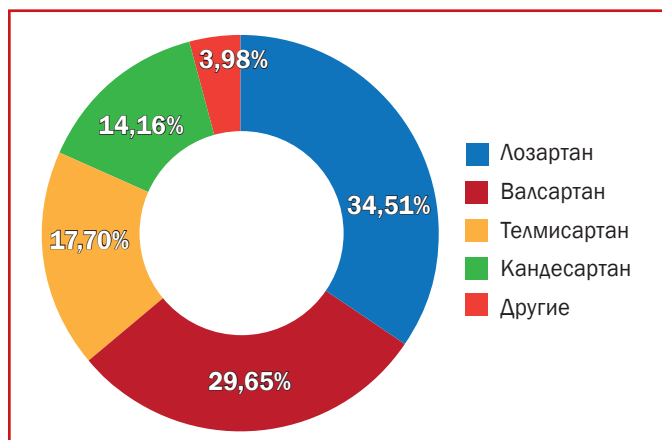


Рис. 2. Распределение предпочтений врачей при выборе БРА (сартанов) [данные авторов] / Distribution of physicians' preferences when choosing sartans [authors' data]

Ответы респондентов на вопрос: «Какая часть ваших пациентов с АГ получает два или более антигипертензивных препарата?» свидетельствовали о том, что в большинстве случаев пациенты с АГ получают комбинированную терапию (табл. 1). При этом среднее количество ЛП, которое получают пациенты одновременно, в 45,19% случаев составляло два и в 41,35% — три.

Таблица 1 Доля пациентов, получающих комбинированную терапию АГ [данные авторов] / Proportion of patients receiving combination therapy of hypertension [authors' data]	
Вопрос: «Какая часть ваших пациентов с АГ получает два или более антигипертензивных препарата?»	% полученных ответов
0-20%	6,73%
21-40%	12,50%
41-60%	23,08%
61-80%	42,31%
81-100%	15,38%

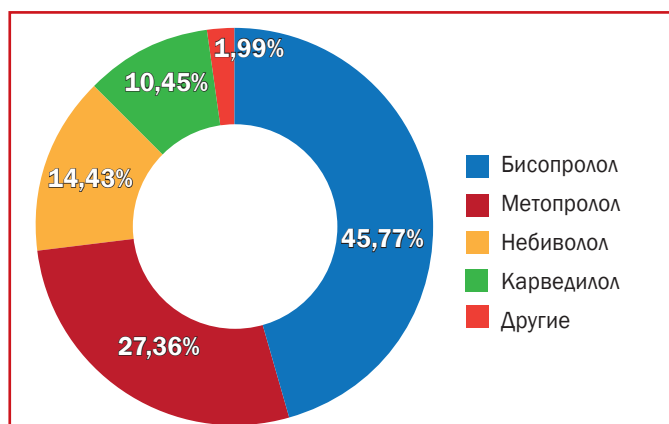


Рис. 3. Распределение предпочтений врачей при выборе бета-блокаторов [данные авторов] / Distribution of physicians' preferences when choosing beta blockers [authors' data]

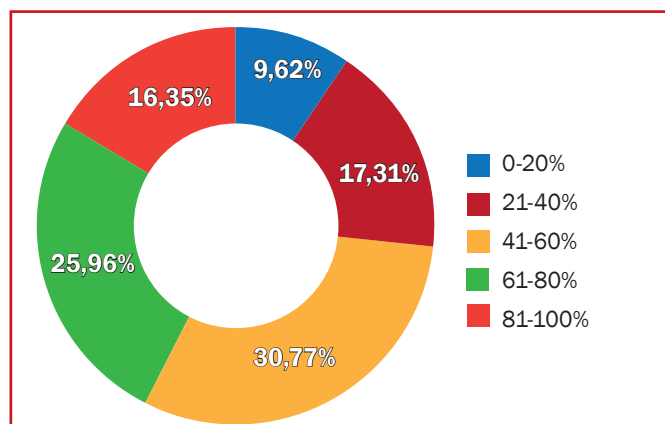


Рис. 5. Доля пациентов с АГ, которые достигают целевого уровня АД [данные авторов] / The proportion of patients with hypertension who reach the target blood pressure level [authors' data]

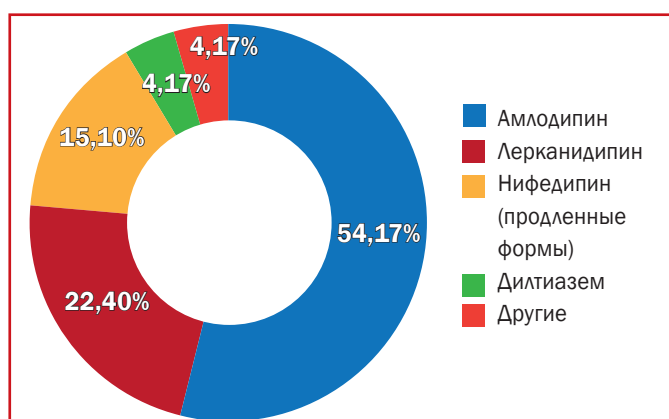


Рис. 4. Распределение предпочтений врачей при выборе блокаторов медленных кальцевых каналов [данные авторов] / Distribution of physicians' preferences when choosing calcium channel blockers [authors' data]

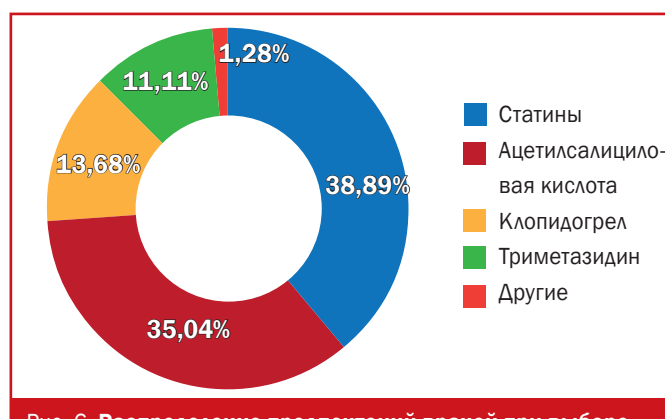


Рис. 6. Распределение предпочтений врачей при выборе ЛП для коррекции сопутствующих факторов ССР [данные авторов] / Distribution of physicians' preferences when choosing drugs for correction of cardiovascular risk factors [authors' data]

Следующий вопрос был посвящен эффективности фармакотерапии АГ. Большинство врачей указали, что половина и более пациентов с АГ через 3 месяца от начала фармакотерапии достигают целевого уровня САД менее 140 мм рт. ст. и диастолического артериального давления — менее 90 мм рт. ст. (рис. 5).

Далее была уточнена информация о том, какая часть пациентов получает ЛП для коррекции сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и какие группы ЛП назначаются с указанной целью. Анализ полученных данных показал, что подавляющее большинство респондентов назначают данные препараты пациентам (табл. 2). Чаще всего врачи используют с этой целью статины, а также ацетилсалициловую кислоту (АСК) (рис. 6).

Также 34,62% респондентов указали, что 81-100% пациентов с АГ рассчитывают скорость клубочковой фильтрации.

Последний вопрос первой анкеты был посвящен проблеме комплаентности в фармакотерапии АГ. Большинство врачей указали, что до 40% пациентов имеют плохую приверженность лекарственной терапии АГ (рис. 7).

Вторая часть исследования была посвящена изучению фармакотерапии ОКС в амбулаторной практике.

Таблица 2

Доля пациентов, получающих ЛП для коррекции сопутствующих факторов ССР [данные авторов] / Percentage of patients receiving drugs to correct concomitant cardiovascular risk factors [authors' data]

Вопрос: «Какая часть ваших пациентов с АГ получает ЛП для коррекции сопутствующих факторов ССР?»	% полученных ответов
0-20%	12,50%
21-40%	27,88%
41-60%	34,62%
61-80%	18,27%
81-100%	6,73%

Первый блок вопросов был посвящен антиагрегантной терапии в течение первого года после ОКС. При назначении препарата АСК большинство (40%) специалистов отдают предпочтение Кардиомагнилу, еще 35% выбирают Тромбо АСС® и 25% назначают Аспирин® Кардио (рис. 8). При этом в комбинации с АСК чаще всего (90% случаев) используется

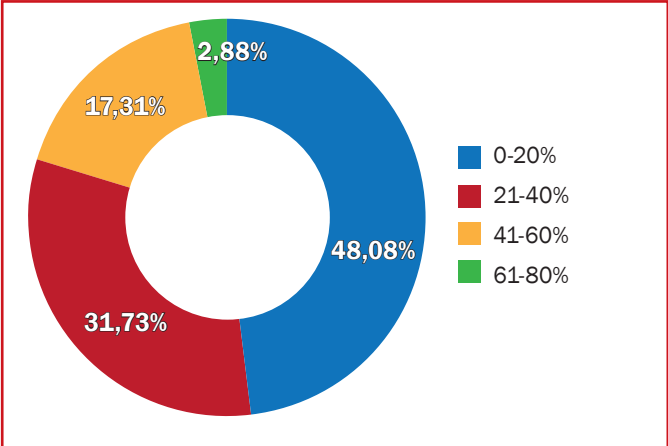


Рис. 7. Доля пациентов с плохой приверженностью лекарственной терапии [данные авторов] / Percentage of patients with low adherence to drug therapy [authors' data]

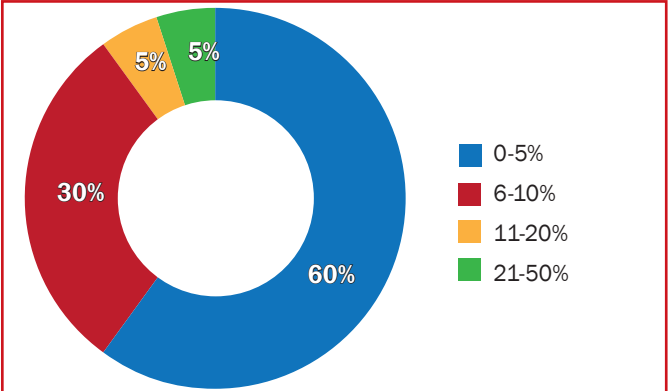


Рис. 9. Доля пациентов, у которых возникают клинические ситуации, приводящие к отмене двойной антиагрегантной терапии [данные авторов] / The proportion of patients who have clinical situations leading to the cancellation of double antiplatelet therapy [authors' data]

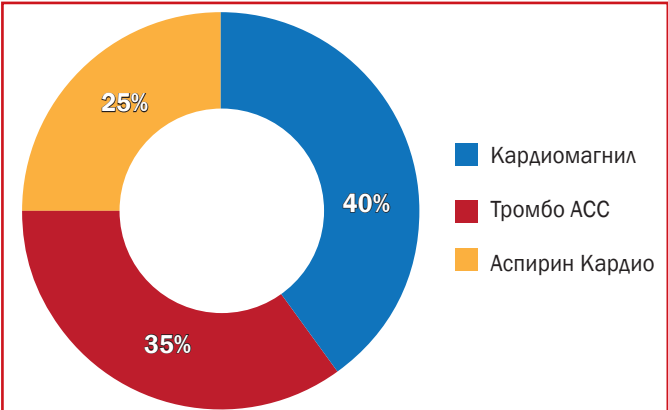


Рис. 8. Распределение предпочтений врачей при выборе препарата АСК [данные авторов] / Distribution of physicians' preferences when choosing an acetylsalicylic acid preparation [authors' data]

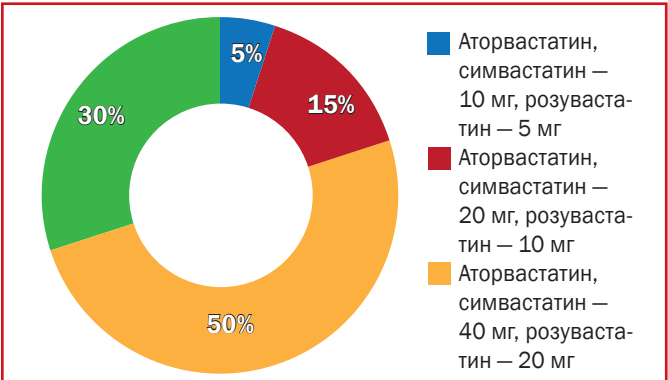


Рис. 10. Дозы липидснижающих препаратов, которые чаще всего получают пациенты в течение первого года после ОКС [данные авторов] / Doses of anti-dyslipidemic drugs that patient most often receive during the first year after acute coronary syndrome [authors' data]

клопидогрел, и еще по 5% респондентов выбирают тикагрелор или прасутгрел.

При анализе ответов респондентов выявлено, что в большинстве случаев лишь у 5% и менее курируемых проанкетированными врачами пациентов возникают клинические ситуации, приводящие к отмене двойной антиагрегантной терапии в течение первого года после перенесенного ОКС (рис. 9). Такой ситуацией чаще всего является развитие геморрагического синдрома (39%), а также обострение язвенной болезни (28%) или нежелание пациента принимать антиагрегант (табл. 3).

Следующий блок вопросов был о назначении липидснижающих препаратов пациентам в течение первого года после ОКС. При анализе ответов респондентов выявлено, что 55% опрошенных врачей предпочитают использовать аторвастатин, 30% — розувастатин и еще 15% — комбинацию статина и эзетимиба. При этом половина из проанкетированных нами специалистов указали, что доза статинов чаще всего составляет 40 мг для аторвастатина и симвастатина и 20 мг для розувастатина (рис. 10).

Подавляющее число специалистов (75%) указали, что при применении липидснижающих препаратов клинические

Таблица 3	
Клинические ситуации, приводящие к отмене антиагрегантной терапии [данные авторов] / Clinical situations leading to the cancellation of antiplatelet therapy [authors' data]	
Клиническая ситуация	Частота возникновения
Развитие геморрагического синдрома	39%
Нежелание пациента принимать антиагрегант	28%
Обострение язвенной болезни	28%
Необходимость оперативного вмешательства	5%

ситуации, требующие отмены или снижения дозы ЛП, развиваются менее чем у 5% пациентов, при этом 10% врачей сообщили, что в их практике клинические ситуации, требующие отмены или снижения дозы ЛП, не встречаются. Самой частой причиной отмены липидснижающих препаратов является, по мнению наших респондентов, повышение трансаминаз (рис. 11).

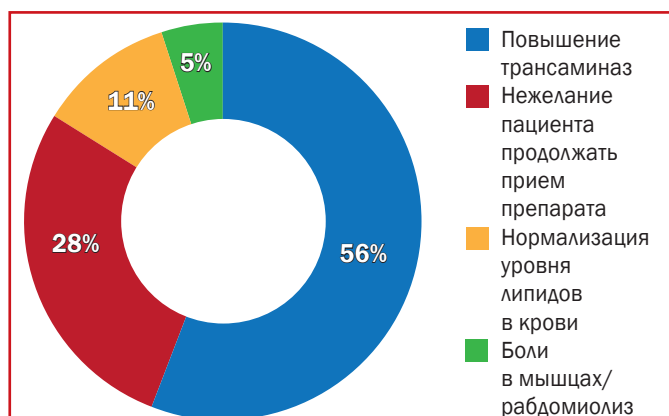


Рис. 11. Клинические ситуации, приводящие к отмене или снижению дозы липидснижающих препаратов [данные авторов] / Clinical situations leading to the cancellation or reduction of the dose of anti-dyslipidemic drugs [authors' data]

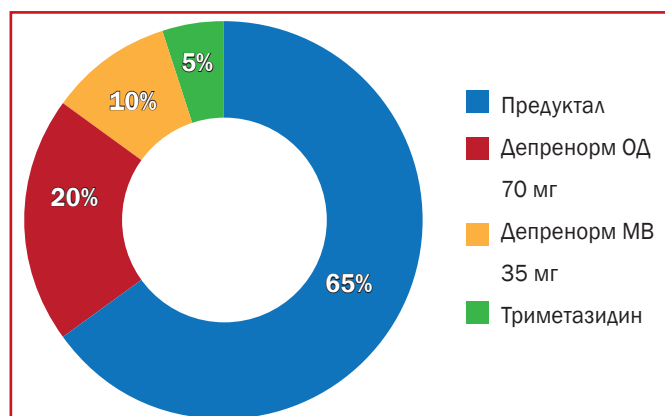


Рис. 13. Распределение предпочтений врачей при выборе препарата триметазида [данные авторов] / Distribution of physicians' preferences when choosing trimetazidine [authors' data]

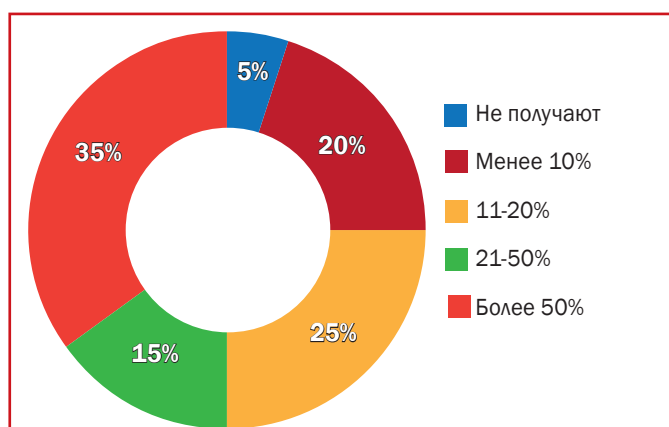


Рис. 12. Доля пациентов, получающих препараты триметазида [данные авторов] / Proportion of patients receiving trimetazidine [authors' data]

Третий блок вопросов был посвящен лечению пациентов триметазидином в течение первого года после ОКС. Ответы респондентов на вопрос: «Как часто ваши пациенты получают препараты триметазида в течение первого года после ОКС?» свидетельствовали о том, что в большинстве случаев (35%) более половины курируемых проанкетированными врачами пациентов получают данный ЛП (рис. 12). Наиболее частое показание для назначения препаратов триметазида пациентам в течение первого года после ОКС — постинфарктная стенокардия (85%). При этом 65% специалистов назначают пациентам несколько повторных курсов триметазида в течение года и 35% назначают его постоянно. Курс лечения триметазидином чаще всего (50%) составляет 3 месяца (табл. 4).

Чаще всего (65%) респонденты выбирают препарат триметазида под торговым названием Предуктал (рис. 13), а также большинство (55%) врачей указали, что суточная доза триметазида обычно составляет 80 мг, еще в 35% — 70 мг.

Обсуждение результатов

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), лечение АГ необходимо проводить с помощью комбинированной терапии как

Таблица 4 Продолжительность курса терапии триметазидином [данные авторов] / Duration of trimetazidine therapy [authors' data]	
Режимы терапии	Процент респондентов
3 месяца	50%
Постоянно	35%
2 месяца курсами 2-3 раза в год	10%
11 месяцев в году	5%

минимум двумя препаратами из разных групп. Стоит отметить, что информация о преимуществах комбинированной терапии перед монотерапией в клинических рекомендациях по лечению АГ появилась не так давно. Одним из первых исследований, доказывающих это, было исследование COPE, проведенное в 2011 г. По его результатам были определены комбинации препаратов, позволяющие снизить количество побочных эффектов, летальность пациентов с АГ, а также достичь целевого АД [7].

При оценке результатов нашего опроса выяснилось, что большинство пациентов получают комбинированную терапию, при этом 6,72% респондентов ответили, что пациенты с АГ получают два и более препарата лишь в 0-20% случаев. В задачи нашего исследования не входило выяснение причин назначения монотерапии, но можно предположить, что это были пациенты с 1-й степенью АГ. Полученные нами данные согласуются с данными имеющихся публикаций. Так, подобный опрос, проведенный в Орловской области, показал, что врачи в 67% назначений при лечении АГ применяли комбинированную терапию, в составе которой чаще всего фигурировали ИАПФ, диуретики, бета-блокаторы, БКК. Также было выявлено, что в 4,7% случаев использовались нерациональные сочетания антигипертензивных средств [8]. Недавние исследования, проведенные в Курске и Кишиневе, показали, что среди бета-блокаторов препаратами выбора были кардиоселективные средства — бисопролол и метопролол. Из числа БКК лидером был длительно действующий амлодипин, хотя и короткодействующий нифедипин врачи Курска и Кишинева назначали достаточно часто (13,8%

и 11,3% соответственно). В обоих регионах недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем) занимали равные доли в структуре назначений (24,5% в Курске, 24,1% в Кишиневе) [9].

Четверть респондентов указали, что доля пациентов с АГ, которые достигают целевого уровня АД через 3 месяца от начала фармакотерапии, составляет менее 40%. Достаточно часто опрошенные врачи назначают статины и АСК, что позволяет предположить наличие у их пациентов сопутствующих состояний — ИБС, дислипидемии. Недостаточная эффективность антигипертензивной терапии может быть связана именно с коморбидностью пациентов, что подтверждается результатами российского многоцентрового исследования: доля пациентов, достигших целевых уровней АД при ИБС, составила 8,3%, при сахарном диабете 2 типа — 4,2%, при хронической болезни почек — 7,9%, у пациентов с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе эффективность антигипертензивной терапии была самой низкой [10]. При ответе на вопрос о комплаентности пациентов большинство врачей указали, что до 40% больных имеют плохую приверженность лекарственной терапии АГ, что коррелирует со многими исследованиями, в ходе которых было выявлено, что самыми частыми причинами низкой приверженности лечению были: «забывчивость» при приеме препаратов, боязнь побочных эффектов, потенциальный вред при приеме нескольких препаратов, высокая стоимость ЛП, отсутствие видимого эффекта терапии. Также низкая приверженность лечению отмечалась у пожилых людей, принимающих большое количество препаратов по причине коморбидности [11].

Второй блок вопросов был направлен на изучение амбулаторной тактики фармакотерапии пациентов, перенесших ОКС. Согласно клиническим рекомендациям РКО в течение первого года после ОКС рекомендовано назначение 75–100 мг АСК в сутки. По результатам анкетирования наибольшее количество врачей предпочитают назначение Кардиомагнила, что, очевидно, связано со стремлением избежать развития у пациентов эрозивно-язвенных поражений желудка на фоне приема АСК, используя гастропротекторное действие гидроксида магния [12]. Выбор большинством врачей буферных форм АСК согласуется с данными о сниженной биодоступности и выраженной вариабельности фармакокинетических показателей кишечнорастворимых форм АСК в сравнении с желудочнорастворимыми, полученными в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [13]. Недостаточная биодоступность может обуславливать недостаточную ответную реакцию на антиагрегантную терапию, что, по мнению авторов, может быть связано с недостаточной абсорбцией в тонком кишечнике в условиях более высокой pH. Кроме того, в ходе выполнения метаанализа 6 РКИ, включавших 15 621 участника, были получены данные о том, что в большинстве исследований прием кишечнорастворимых форм АСК не оказывал защитного влияния на желудочно-кишечный тракт [14].

Также 90% респондентов отметили, что в комбинации с АСК чаще всего используют клопидогрел и лишь 5% назначают тикагрелор или прасугрел. Однако по результатам исследования PLATO было доказано преимущество использования тикагрелора перед клопидогрелом, что характеризовалось снижением частоты развития тромбоза стента у пациентов с ОКС [15]. При назначении двойной антиагрегантной терапии нередко случаи возникновения нежелательных явлений (НЯ), которые впоследствии могут стать причиной ее отмены. Большинство опрошенных врачей отметили, что у 0–10% пациентов возникают ситуации, которые приводят к отмене

двойной антиагрегантной терапии. При этом основными причинами отмены терапии было развитие геморрагического синдрома, обострение язвенной болезни, нежелание пациента принимать антиагрегант и необходимость оперативного вмешательства. Результаты исследования EPICOR-RUS также показали, что 10,1% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда со стойкими подъемами сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) и 21,8% пациентов после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ (он же субэндокардиальный инфаркт миокарда) получали антиагрегантную терапию в недостаточном объеме. В 22% случаев причиной отмены лечения послужила финансовая составляющая, при этом количество НЯ было минимальным. У пациентов на монотерапии антиагрегантами не было зафиксировано ни одного НЯ. Однако среди пациентов, которым был проведен тромболизис, количество геморрагических осложнений составило 6,2% [16].

Согласно клиническим рекомендациям РКО одним из важных компонентов лечения пациентов, перенесших ОКС, является гиполипидемическая терапия. Рекомендуются аторвастатин в суточной дозе 40–80 мг или розувастатин в суточной дозе 20–40 мг. Половина опрошенных нами специалистов указали, что доза статинов чаще всего составляет для аторвастатина и симвастатина — 40 мг, для розувастатина — 20 мг. Также по результатам анкетирования 55% опрошенных отдали предпочтение аторвастатину, 30% — розувастатину и еще 15% — комбинации статина и эзетимиба. Однако по результатам исследования LUNAR была доказана большая эффективность розувастатина в суточной дозе 40 мг по сравнению с аторвастатином в суточной дозе 80 мг. Небольшое число назначений комбинации статина и эзетимиба, вероятно, связано с хорошей эффективностью лечения статинами. Большинство (75%) респондентов указали, что при лечении статинами необходимость отмены терапии возникает менее чем у 5% пациентов. Наиболее часто причинами служило повышение трансаминаз (56%), боль в мышцах (5%), а в 28% всех случаев пациент сам отказывался продолжать прием препаратов. Похожие результаты были получены в исследовании LUNAR. НЯ отмечались в 9,4% случаев у принимающих розувастатин в дозе 20 мг, в 14,8% случаев — розувастатин в дозе 40 мг и в 15,6% случаев — аторвастатин в дозе 80 мг. Основными причинами отмены препаратов, которая наблюдалась у менее чем 5% пациентов, были миалгия, боли в грудной клетке, не связанные с заболеванием сердца, повышенная утомляемость, у 2 пациентов наблюдалось клинически значимое повышение трансаминаз [17].

В третьем блоке вопросов, посвященном изучению частоты и показаний для назначения триметазидина, определили, что 35% опрошенных врачей назначают данный препарат более чем половине пациентов. Согласно клиническим рекомендациям РКО триметазидин может использоваться как дополнение к препаратам 1-й линии терапии при их неэффективности. По результатам исследования A. Ciarroni, R. Pizarro, J. Harrison было установлено, что у пациентов, получавших Триметазидин МВ, наблюдалось снижение ежедневных эпизодов стенокардии, улучшение переносимости физической нагрузки по сравнению с плацебо [18]. Основным показанием к назначению триметазидина у пациентов, перенесших ОКС, большинство респондентов назвали постинфарктную стенокардию, при этом 50% врачей назначают пациентам трехмесячный курс лечения препаратом, а 35% специалистов назначают его на постоянной основе. Было показано, что при использовании суточной дозы тримета-

зидина МВ 70 мг в течение 1-3 месяцев у пациентов со стабильной ИБС наблюдался выраженный антиангинальный эффект, а при применении триметазидина в дозе 60 мг/сут наблюдался антиишемический эффект препарата, сравнимый с эффектом пропранолола в дозе 120 мг/сут или нифедипина в дозе 40 мг/сут [19]. Большинство респондентов указали, что предпочитают назначать триметазидин под торговым названием Предуктал. По результатам исследования ЭТАЛОН было доказано преимущество назначения оригинального препарата триметазидина перед дженериками. При замене дженериков на Предуктал МВ в суточной дозе 70 мг частота ангинозных болей уменьшилась на 63%, а количество таблеток нитроглицерина, необходимое для купирования боли, снизилось на 65% [20].

Заключение

Анализ результатов проведенного анкетирования показал, что, несмотря на требование к назначению комбинированной терапии АГ, прописанное в клинических рекомендациях РКО, доля пациентов, получающих нерациональную комбинацию препаратов, достаточно велика. Наблюдается прямо пропорциональная зависимость между ростом числа получающих монотерапию АГ и не достигших целевых значений АД в течение 3 месяцев лечения. Однако на это также могут оказывать влияние тяжелое течение АГ у коморбидных пациентов и низкая приверженность лечению.

Большинство врачей назначают пациентам, перенесшим ОКС, буферные формы АСК. При назначении двойной антиагрегантной терапии респонденты чаще всего предпочитают использовать комбинацию АСК и клопидогрела, хотя согласно данным литературы большая эффективность была зафиксирована при использовании тикагрелора. При этом у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, довольно редко фиксировались НЯ, чаще всего это были геморрагические осложнения. При назначении пациентам, перенесшим ОКС, статинов предпочтение отдавалось atorvastatinу, несмотря на высокую эффективность и преимущества розувастатина. Причиной прекращения приема статинов чаще всего было повышение трансаминаз. Большинство опрошенных врачей в качестве дополнительной терапии пациентов с постинфарктной стенокардией предпочитают использование триметазидина под торговым названием Предуктал для купирования ангинозных болей. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4 (13): 4–14. DOI 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. EDN SLQTRD.
[Boytsov S. A., Balanova Yu. A., Shal'nova S. A. i dr. AArterial hypertension among persons 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. Based on ESSE research materials. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 4 (13): 4–14. DOI 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. EDN SLQTRD. (In Russ.)]
2. Ford E. S., Ajani U. A., Croft J. B., Critchley J. A., Labarthe D. R., Kottke T. E., Giles W. H., Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N Engl J Med. 2007; 356 (23): 2388–2398. DOI: 10.1056/NEJMsa053935. PMID: 17554120.
3. Janion M., Kurzawski J. Przebieg kliniczny i rokowanie u pacjentów z powtórnyim zawałem serca [Clinical course and long-term prognosis in patients with recurrent myocardial infarction]. Pol Arch Med Wewn. 2000; 103 (1–2): 53–59.
4. Пучиньян Н. Ф., Довгалецкий Я. П., Долотовская П. В., Фурман Н. В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 5 (7): 567–573. EDN OPQEVJ.
[Puchin'yan N. F., Dovgalevskiy YA. P., Dolotovskaya P. V., Furman N. V. Adherence to recommended therapy in patients who have suffered acute coronary syndrome and the risk of developing cardiovascular complications within a year after hospitalization. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2011; 5 (7): 567–573. EDN OPQEVJ. (In Russ.)]
5. Оценкова Е. В., Исаева Л. Г. Низкая приверженность больных артериальной гипертензией к лечению: подходы к ее улучшению. Атмосфера. Новости кардиологии. 2003; 3: 33–36.
[Oshchepkova Ye. V., Isayeva L. G. Low adherence of patients with arterial hypertension to treatment: approaches to its improvement. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2003; 3: 33–36. (In Russ.)]
6. Багликов А. Н., Рафальский В. В. Практика применения антиагрегантов в терапии острого коронарного синдрома на амбулаторном этапе [Текст]. Сборник материалов Московского международного форума кардиологов, г. Москва, 2013. С. 24.
[Baglikov A. N., Rafal'skiy V. V. Practice of using antiplatelet agents in the treatment of acute coronary syndrome at the outpatient stage [Text]. Sbornik materialov Moskovskogo mezhdunarodnogo foruma kardiologov, g. Moskva, 2013. P. 24. (In Russ.)]
7. Matsuzaki M., Ogihara T., Umemoto S., et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens. 2011; 29 (8): 1649–1659. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328348345d.
8. Швец Г. И., Поветкин С. В. Фармакоэпидемиологические аспекты приверженности врачей лечебно-профилактических учреждений Орла назначению антигипертензивных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 1 (4): 6–9. EDN JSGFTH.
[Shvets G. I., Povetkin S. V. Pharmacoepidemiological aspects of the adherence of doctors in Orel medical institutions to the prescription of antihypertensive drugs. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2008; 1 (4): 6–9. EDN JSGFTH. (In Russ.)]
9. Поветкин С. В., Левашова О. В., Гикавый В. И. и др. Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антигипертензивных препаратов в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 3 (14): 402–407. DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-3-402-407. EDN XTFHXV.
[Povetkin S. V., Levashova O. V., Gikavyi V. I. i dr. Comparative pharmacoepidemiological assessment of the prescription of antihypertensive drugs in outpatient practice in Kursk and Chisinau. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2018; 3 (14): 402–407. DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-3-402-407. EDN XTFHXV. (In Russ.)]
10. Недогода С. В., Сабанов А. В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2018; 11 (23): 100–109. DOI 10.15829/1560-4071-2018-11-100-109. EDN YPHUOD.
[Nedogoda S. V., Sabanov A. V. Achieving target blood pressure in patients with arterial hypertension during antihypertensive therapy in real clinical practice. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2018; 11 (23): 100–109. DOI 10.15829/1560-4071-2018-11-100-109. EDN YPHUOD. (In Russ.)]

11. Соколова Н. Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 1 (12): 25-30. DOI: 10.17116/kardio20191201125. EDN GFJWZR.
[Sokolova N. Yu. Adherence to therapy in patients with stable coronary artery disease after various revascularization operations. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2019; 1 (12): 25-30. DOI: 10.17116/kardio20191201125. EDN GFJWZR. (In Russ.)]
12. Шилов А. М., Мельник М. В., Сиротина И. Л. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий при терапевтических и хирургических заболеваниях. РМЖ. 2004; 9: 519.
[Shilov A. M., Mel'nik M. V., Sirotnina I. L. Prevention of thrombosis and thromboembolism in therapeutic and surgical diseases. RMZh. 2004; 9: 519. (In Russ.)]
13. Dei Cas M., Rizzo J., Scavone M., Femia E., Podda G. M., Bossi E., et al. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. Sci Rep. 2021; 11 (1): 10370. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89671-w>.
14. Kedir H. M., Sisay E. A., Abiye A. A. Enteric-Coated Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Side Effects: A Systematic Review. Int J Gen Med. 2021; 14: 4757-4763. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S326929>.
15. Сравнение частоты развития тромбоза стента при использовании тикагрелора и клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом: результаты запланированного анализа данных об участниках исследования PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes). Доказательная кардиология (электронная версия). 2013; (3): 29-36. Evidence-based Cardiology. 2013; (3): 29-36. (In Russ.)
[Comparison of the incidence of stent thrombosis with the use of ticagrelor and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: results of a planned analysis of data from participants in the PLATO study (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes). Evidence-based cardiology (electronic version). 2013; (3): 29-36. Evidence-based Cardiology. 2013; (3): 29-36. (In Russ.)]
16. Хомицкая Ю. В., Аверков О. В., Руда М. Я. Долгосрочное наблюдение за подходами к антитромботической терапии у российских пациентов с острым коронарным синдромом: обсервационное исследование (EPICOR-RUS). Неотложная кардиология. 2017; 2: 23-36. EDN ZBHAFFV.
[Khomitskaya Yu. V., Averkova O. V., Ruda M. Ya. Long-term observation of approaches to antithrombotic therapy in Russian patients with acute coronary syndrome: an observational study (EPICOR-RUS). Neotlozhnaya kardiologiya. 2017; 2: 23-36. EDN ZBHAFFV. (In Russ.)]
17. Сравнительная эффективность гиполипидемического действия розувастатина и аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом: результаты открытого рандомизированного клинического исследования LUNAR (Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Sy. Доказательная кардиология (электронная версия). 2012; (2): 15-21. Evidence-based Cardiology. 2012; (2): 15-21. (In Russ.)
[Comparative effectiveness of the lipid-lowering effect of rosuvastatin and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome: results of the open randomized clinical trial LUNAR (Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Sy. Evidence-based Cardiology (electronic version). 2012; (2): 15-21. Evidence-based Cardiology. 2012; (2): 15-21. (In Russ.)]
18. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4): CD003614. Published 2005 Oct 19. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2.
19. Detry J. M., Sellier P., Pennaforte S., Cokkino D., Dargie H., Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol. 1994; 37 (3): 279-288. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x).
20. Фендрикова А. В., Скибицкий В. В. Эффективность оригинального препарата триметазидина МВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 4 (10): 96-100. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-4-96-100. EDN NUBZLJ.
[Fendrikova A. V., Skibitskiy V. V. Efficacy of the original drug trimetazidine MB in patients with stable coronary heart disease and angina attacks that persist during the use of generic trimetazidine (ETALON study). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011; 4 (10): 96-100. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-4-96-100. EDN NUBZLJ. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Крюкова Надежда Олеговна, к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины Института медицины и наук о жизни Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта; krukovano@yandex.ru

Филимонкина Юлия Александровна, ассистент кафедры терапии Института медицины и наук о жизни Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта; j.filimonkina@mail.ru

Михайлова Лариса Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии Института медицины и наук о жизни Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта; mihalysa@mail.ru

Курт-Коваленко Екатерина Викторовна, ассистент кафедры терапии Института медицины и наук о жизни Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта; ekaterina.kurt.kovalenko@gmail.com

Рафальский Владимир Витальевич, д.м.н., профессор кафедры терапии Института медицины и наук о жизни Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта; v.rafalskiy@mail.ru

Декенова Жанель, студентка 4-го курса Института медицины и наук о жизни Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта; gandek601@gmail.com

Information about the authors:

Nadezhda O. Kryukova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine of the Institute of Medicine and Life Sciences at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russia; krukovano@yandex.ru

Yuliya A. Filimonkina, Assistant of the Department of Therapy of the Institute of Medicine and Life Sciences at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russia; j.filimonkina@mail.ru

Larisa V. Mikhailova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Medicine and Life Sciences at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russia; mihalysa@mail.ru

Ekaterina V. Kurt-Kovalenko, Assistant of the Department of Therapy of the Institute of Medicine and Life Sciences at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russia; ekaterina.kurt.kovalenko@gmail.com

Vladimir V. Rafalskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Medicine and Life Sciences at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russia; v.rafalskiy@mail.ru

Zhanel Dekenova, 4th-year student of the Institute of Medicine and Life Sciences at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University; 14; gandek601@gmail.com

Поступила/Received 10.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 04.11.2023

Принята в печать/Accepted 10.11.2023

Прогностическое значение маркеров кардиальной дисфункции у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью

Е. В. Коваленко, <https://orcid.org/0000-0001-9202-3522>, elkovalenko76@mail.ru

Л. И. Маркова, <https://orcid.org/0000-0002-3396-9235>, LImarkova@mail.ru

О. Л. Белая, <https://orcid.org/0000-0002-5256-3580>, olgabelaya64@gmail.com

В. Н. Оранжевеева, <https://orcid.org/0009-0009-5591-0742>, wn0908@mail.ru

Научно-образовательный институт «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А

Резюме

Введение. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали тесную взаимосвязь между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем сердечных биомаркеров. Однако значительное число этих исследований было посвящено оценке прогнозирования сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19. Поэтому актуальным является поиск маркеров прогнозирования неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, перенесших COVID-19.

Цель работы. Прогнозирование неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у коморбидных больных, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включен 181 пациент с верифицированной сердечно-сосудистой патологией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса 1-3 функционального класса по NYHA, страдающий сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. Участники исследования были распределены на две группы: в первую вошли 135 пациентов, которые не ранее 3-6 месяцев назад перенесли COVID-19, во второй ($n = 46$) COVID-19 в анамнезе ни у кого не было. Длительность исследования составила 18 месяцев. Определяли качество жизни с помощью Канзасского и Миннесотского опросников, показатели гемодинамики по результатам эхокардиографии, скорость клубочковой фильтрации, биомаркеры кардиальной дисфункции NT-proBNP и sST2.

Результаты. Результаты исследования подтвердили сниженный клиничко-функциональный статус пациентов, переболевших COVID-19, по итогам теста с шестиминутной ходьбой ($p = 0,0004$) и суммарному баллу Шкалы оценки клинического состояния ($p < 0,001$). Низкие показатели физического компонента здоровья отразились на суммарной оценке качества жизни больных, перенесших COVID-19, по результатам опросников KCCQ (55,81 балла против 62,86 балла в группе сравнения, $p < 0,001$) и MLHFQ (43,0 балла против 38,0 балла в группе сравнения, $p = 0,002$). В первой группе выявлены более значимые неблагоприятные изменения показателей ремоделирования левых отделов сердца и гемодинамические нарушения, которые соответствовали достоверно большим концентрациям маркеров миокардиальной дисфункции. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была построена базовая статистическая модель 1 для прогнозирования вероятности декомпенсации сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, перенесших COVID-19. Согласно полученным результатам, наиболее значимыми параметрами для оценки вероятности развития комбинированной конечной точки модели 1 стали количество баллов по ШОКС, ударный объем, индекс массы миокарда левого желудочка, E/e', концентрация NT-proBNP. Данная модель, чувствительность и специфичность которой составили 85,6%, 79,2% соответственно, обладала достаточно высоким прогностическим потенциалом (AUC — 0,856; 95% ДИ 0,717-0,994; $p < 0,001$). Включение sST2 в состав исходной модели привело к увеличению площади под ROC-кривой (AUC = 0,91; 95% ДИ 0,812 — 0,992; $p < 0,001$). Таким образом, по сравнению с базовой моделью, включающей концентрацию NT-proBNP, добавление sST2 увеличивает прогностическую силу модели в отношении риска развития комбинированной конечной точки у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, переболевших COVID-19. Результаты расчетов подтверждают высокое

качество модели с чувствительностью 93,3%, специфичностью 78,9% и точностью 86,1%. У коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19, отмечаются более тяжелые клинические проявления, структурно-функциональные нарушения сердца и почек, более высокие концентрации биомаркеров сердечной дисфункции NT-proBNP и sST2. Растворимый ST2 превосходит NT-proBNP по прогностическим свойствам и является приоритетным для оценки риска декомпенсации сердечной недостаточности и смертности у пациентов с коморбидной патологией, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: коморбидный пациент, миокардиальные биомаркеры, хроническая сердечная недостаточность, COVID-19, кардиоренальная дисфункция.

Для цитирования: Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л., Оранжерева В. Н. Прогностическое значение маркеров кардиальной дисфункции у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью. *Лечащий Врач*. 2023; 12 (26): 15-24. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.002>

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

Prognostic significance of cardiac dysfunction markers in comorbid patients with chronic heart failure

Elena V. Kovalenko, <https://orcid.org/0000-0001-9202-3522>, elkovalenko76@mail.ru

Lyudmila I. Markova, <https://orcid.org/0000-0002-3396-9235>, Lmarkova@mail.ru

Olga L. Belaya, <https://orcid.org/0000-0002-5256-3580>, olgabelaya64@gmail.com

Viktoriya N. Oranzhereeva, <https://orcid.org/0009-0009-5591-0742>, wn0908@mail.ru

Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia

Abstract

Background. The results of numerous studies have demonstrated a strong relationship between cardiovascular mortality and cardiac biomarker levels. However, a significant number of these studies were devoted to assessing the prediction of cardiovascular events during the acute period of COVID-19. Therefore, the search for markers for predicting the unfavorable course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus (SD2) and CKD who have undergone COVID-19 is relevant.

Objective. Purpose of the study was to prediction of the unfavorable course of chronic heart failure in comorbid patients who have undergone COVID-19.

Materials and methods. The study included 181 patients with verified cardiovascular pathology and chronic heart failure with preserved ejection fraction of NYHA functional class 1-3, suffering from type 2 DM and CKD, which were divided into two groups: group 1 included 135 patients who had suffered COVID-19 not earlier than 3-6 months ago, in group 2 (n = 46) COVID there was no history of-19. The duration of the study was 18 months. Quality of life was determined using the Kansas and Minnesota Questionnaire, ECHOCG hemodynamics, glomerular filtration rate, cardiac dysfunction biomarkers NT-proBNP and sST2.

Results. The results of the study showed that the reduced clinical and functional status of patients who had recovered from COVID-19 was confirmed by the results of TSC ($p = 0.0004$) and the total SJC score ($p < 0.001$). Low indicators of the physical component of health affected the summary assessment of quality of life in patients undergoing COVID-19 according to the results of the KCCQ questionnaires (55.81 points versus 62.86 points in the comparison group, $p < 0.001$) and MLHFQ (43.0 points versus 38.0 points in the comparison group, $p = 0.002$). In the first group, more significant adverse changes in the indicators of remodeling of the left heart and hemodynamic disorders were identified, which corresponded to significantly higher concentrations of markers of myocardial dysfunction. Using multivariate logistic regression analysis, a basic statistical model 1 was built to predict the probability of HF decompensation and cardiovascular death (CVD) in patients with chronic heart failure, diabetes mellitus type II and chronic kidney disease who underwent COVID-19. According to the obtained results, the most significant parameters for assessing the probability of CCT of Model 1 were the number of points on the clinical assessment scale, stroke volume, left ventricular mass index, NT-proBNP concentration. This model, sensitivity and specificity of which was 85.6%, 79.2% respectively, had a fairly high prognostic potential (AUC – 0.856; 95% CI: 0.717-0.994; $p < 0.001$). The inclusion of sST2 in the original model resulted in an increase in the area under the ROC curve (AUC – 0.91; 95% CI: 0.812-0.992; $p < 0.001$). Thus compared to the baseline model including NT-proBNP concentration, the addition of sST2 increases the predictive power of the model with respect to the risk of CCT in patients with CHFsef with diabetes mellitus and chronic kidney disease who have had COVID-19. The results of the calculations confirm the high quality of the model with a sensitivity of 93.3%, specificity of 78.9% and accuracy of 86.1%. Comorbid patients with chronic heart failure who underwent COVID-19 have more severe clinical manifestations, structural and functional disorders of the heart and kidneys, higher concentrations of biomarkers of cardiac dysfunction NT-proBNP and sST2. Soluble ST2 outperforms NT-proBNP in predictive properties and is a priority for assessing the risk of heart failure decompensation and mortality in patients with comorbid pathology who underwent COVID-19.

Keywords: Comorbid patients, myocardial biomarkers, chronic heart failure, COVID-19, cardiorenal dysfunction.

For citation: Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L., Oranzhereeva V. N. Prognostic significance of cardiac dysfunction markers in comorbid patients with chronic heart failure. *Lechaschi Vrach*. 2023; 12 (26): 15-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.002>

Conflict of interests. Not declared.

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований доказали, что между нарушением функции почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями существуют тесные взаимосвязи. Наличие хронической болезни почек (ХБП) и сахарного диабета (СД) увеличивает риск смерти и госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Независимо от очередности поражения, дисфункция одного органа негативно влияет на работу другого [2]. При этом снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ухудшает прогноз как при ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), так и при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) [3].

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 стала серьезным бременем для коморбидных пациентов и тяжело отразилась на прогнозе и течении соответствующей патологии у больных с ХСН, СД и ХБП [4]. Пациенты с СД 2 типа, инфицированные COVID-19, чаще госпитализировались в отделения интенсивной терапии и имели повышенный риск смерти по сравнению с больными без СД [5]. А ХБП, предшествующая COVID-19, увеличивала риск смерти [6]. В связи с этим возникает необходимость поиска оптимального биомаркера для оценки прогноза у пациентов с сочетанной патологией не только в острый период инфекционного процесса, но и после перенесенного COVID-19.

На сегодняшний день определение уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) является рутинным лабораторным тестом для диагностики ХСН и оценки эффективности проводимой терапии у больных с уже установленной сердечной недостаточностью (СН) [7]. Неактивный NT-proBNP образуется путем расщепления молекулы pro-BNP, который секретируется кардиомиоцитами желудочков и предсердий в ответ на растяжение их стенки [8]. Высокую чувствительность и специфичность продемонстрировал NT-proBNP в прогнозировании риска госпитальной смерти и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с острым COVID-19 [9].

Результаты исследований показали тесную взаимосвязь между смертностью и высокими уровнями сердечных маркеров на момент постановки диагноза у пациентов с ХСН, СД, ХБП, ишемической болезнью сердца (ИБС) [10–12]. Однако ряд факторов, таких как возраст, пол, индекс массы тела, функция почек, могут оказывать влияние на концентрацию NT-proBNP [13]. Поэтому использование дополнительных биомаркеров в стратификации риска коморбидных больных позволит расширить возможности прогнозирования неблагоприятных событий. При кардиоренальных нарушениях активно изучаются биомаркеры, которые отражают изменения коллагенообразования во внеклеточном матриксе сердца и почек. Одним из подобных показателей, отражающих фиброз и ремоделирование, является растворимый ингибитор онкогенности sST2 [14].

Установлено, что ST2 имеет две основные изоформы: трансмембранную, или клеточную (ST2L), и растворимую, или циркулирующую (sST2) [15, 16]. При биомеханическом стрессе или повреждении клетка вырабатывает определенный цитокин – интерлейкин-33 (ИЛ-33), рецептором для которого служит ST2L. Взаимодействие ИЛ-33 и ST2L проявляется кардиопротективным действием с уменьшением фиброза миокарда, гипертрофии кардиомиоцитов, процессов апоптоза. Растворимая же форма sST2, связываясь с ИЛ-33, препятствует его дальнейшему соединению с ST2L и ингибирует возможные положительные эффекты [17]. Поэтому повышение уровня sST2 в сыворотке крови имеет негативное прогностическое значение. В рекомендациях по ХСН отсутствует sST2 в качестве диагностического маркера, но он может быть использован при стратификации риска у пациентов с СН и коморбидной патологией [18]. Маркер показал высокую предсказательную ценность в отношении риска смерти при острой декомпенсации СН у больных с различными фенотипами ХСН как с ХБП, так и без нее [19–21].

Несмотря на имеющуюся доказательную базу использования кардиальных маркеров у больных ХСН, СД и ХБП, значительная доля научных исследований была посвящена оценке прогнозирования до пандемии и в период

острого течения COVID-19. В представленном исследовании была оценена возможность применения NT-proBNP, sST2 в долгосрочной стратификации риска больных с кардиоренальной патологией после перенесенной НКИ COVID-19.

Целью данного исследования было прогнозирование неблагоприятного течения ХСНсФВ у больных с СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19, на фоне динамики маркеров миокардиальной дисфункции.

Материал и методы исследования

В исследование включен 181 пациент с ХСНсФВ I–III функционального класса (ФК) согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с СД 2 типа и ХБП, из которых 51,93% были мужчинами. Медиана (Ме) возраста всех участников составила 70 лет (61; 74). ХСНсФВ устанавливалась в соответствии с современными рекомендациями [7]. Ме фракции выброса левого желудочка пациентов была равной 55,0% (52; 58). Подписавшие информированное согласие участники распределялись в две группы наблюдения. В первую вошли 135 пациентов, которые не ранее 3–6 месяцев назад перенесли COVID-19, а у пациентов второй группы (n = 46) COVID-19 в анамнезе не было. Все участники страдали артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, и у большинства (74,4%) в анамнезе была ИБС.

Критериями исключения считались: ХСН IV ФК, гемодинамически значимые пороки сердца (выше умеренной степени), АГ 3-й степени, выраженное нарушение функции почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI 2012 года, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) выше 12%. Длительность исследования составила 18 месяцев. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала случаи смерти больных по сердечно-сосудистой причине, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН или амбулаторное обращение в медицинское учреждение в связи с ухудшением симптомов СН.

В процессе проспективного наблюдения проводили комплексное клинико-лабораторное обследование и оценивали ФК ХСН по NYHA, шкалу клинического состояния (ШОКС), дистанцию в тесте шестиминутной ходьбы (ТШХ),

качество жизни с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) и Миннесотского опросника (MLHFQ), данные эхокардиографии (ЭхоКГ), уровень HbA_{1c} , поражение почек с помощью рСКФ по формуле СКД-ЕРІ по креатинину 2012 года и соотношения альбумина к креатинину в моче (АКМ), биомаркеры кардиальной дисфункции: NT-proBNP, sST2.

Концентрации биомаркеров количественно определялись методом иммуноферментного анализа (принцип сэндвича) с использованием наборов: Biomedica NT-proBNP (Австрия), Presage® ST2 Assay Critical Diagnostics (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языков программирования Python (версия 3.10, библиотеки scipy, statmodels, pandas, math) и R (версия 4.2.2). Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для создания модели прогнозирования неблагоприятных событий (случаев сердечно-сосудистой смерти – ССС, декомпенсации сердечной недостаточности) проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением признаков в зависимости от их вклада в модель. Для определения чувствительности и специфичности

Показатели гемодинамики и структурно-функционального состояния левых отделов сердца [таблица составлена авторами] / Hemodynamics and structural-functional state of the left heart [table compiled by the authors]				
Показатель	Группа 1, ХСНсСН с COVID-19, n = 135	Группа 2, ХСНсФВ без COVID-19, n = 46	Всего, n = 181	p
ИКДО, мл/м ²	62,74 (56,7; 70,21)	55,83 (49,21; 61,75)	60,31 (54,32; 67,76)	0,00
ИКСО, мл/м ²	22,9 (18,74; 26,54)	17,65 (15,43; 22,43)	21,27 (17,06; 25,89)	0,00
ФВ ЛЖ, %	54,0 (52,0; 56,0)	57,5 (54; 58)	55,0 (52,0; 58,0)	0,002
ИОЛП, мл/м ²	35,17 (34,4; 39,26)	34,63 (34,05; 35,44)	34,99 (34,35; 36,91)	0,003
ММЛЖ, г	285,06 (251,37; 313,26)	239,86 (220,26; 280,73)	271,88 (239,86; 306,81)	0,00
ИММЛЖ, г/м ²	143,46 (121,65; 160,89)	119,48 (110,27; 132,13)	136,7 (116,96; 155,81)	0,00
Е/а	1,4 (1,1; 1,6)	1,27 (0,74; 1,4)	1,4 (0,8; 1,6)	0,007
е ⁻ , см/с	7,6 (7,3; 8,1)	8,0 (7,3; 8,6)	7,7 (7,3; 8,2)	0,08
Е/е ⁻	15,26 (12,74; 16,8)	14,25 (10,35; 15,62)	15,0 (11,38; 16,4)	0,02
Примечание. ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ИКСО – индекс конечно-систолического объема; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е/а – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего диастолического наполнения; Е/е ⁻ – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.				

собственной прогностической модели использовали ROC-анализ.

Результаты исследований

Согласно данным, представленным в табл. 1, пациенты групп наблюдения не отличались по возрасту ($p = 0,38$). В 1-й группе преобладали женщи-

ны (52,59%), их доля была больше, чем в группе без COVID-19 в анамнезе ($p = 0,03$). При этом тяжелое течение COVID-19 чаще встречалось у мужчин (51,22%). Пациенты 1-й группы имели более длительное течение ХБП ($p = 0,01$), большинство из них соответствовало III ФК ХСН ($p < 0,001$). Сниженный клиничко-функциональный статус пациентов, переболевших COVID-19, подтвердился результатами ТШХ ($p = 0,0004$) и суммарным баллом по ШОКС ($p < 0,001$). Низкие показатели физического компонента здоровья отразились в том числе на суммарной оценке качества жизни больных, перенесших COVID-19, по результатам опросников KCCQ (55,81 балла против 62,86 балла в группе сравнения, $p < 0,001$) и MLHFQ (43,0 балла против 38,0 балла в группе сравнения, $p = 0,002$). Исходя из этого, пациенты с ХСНсФВ, СД 2 типа с ХБП, переболевшие COVID-19, по сравнению с больными без COVID-19 в анамнезе имели более тяжелое клиническое состояние, низкие показатели переносимости физической нагрузки и качества жизни.

В первой группе выявлены более значимые неблагоприятные изменения показателей ремоделирования левых отделов сердца и гемодинамические нарушения, которые соответствовали

Клинико-anamnestическая характеристика больных [таблица составлена авторами] / Clinical and anamnestic characteristics of patients [table compiled by the authors]				
Показатель	Группа 1, ХСНсСН с COVID-19, n = 135	Группа 2, ХСНсФВ без COVID-19, n = 46	Всего, n = 181	p
Возраст, лет	70 (62; 74)	70 (60; 74)	70 (61; 74)	0,38
Женщины, n (%)	71 (52,59)	16 (34,78)	87 (48,07)	0,03
Продолжительность ХСН, лет	5,0 (3,0; 8,0)	5,0 (2,0; 6,0)	5,0 (3,0; 8,0)	0,11
Продолжительность СД, лет	12 (9; 17)	12 (8; 17)	12 (9; 17)	0,62
Продолжительность ХБП, лет	2 (2; 3)	2 (1; 2)	2 (1; 3)	0,01
ФК ХСН по NYHA, n (%)				
I	2 (1,48%)	2 (4,35%)	4 (2,21%)	0,25
II	87 (64,44%)	40 (86,96%)	127 (70,17%)	0,003
III	46 (34,07%)	4 (8,7%)	50 (27,62%)	0,00
ШОКС, средний балл	5,0 (4,0; 7,0)	4,0 (3,0; 5,0)	5,0 (4,0; 6,0)	0,00
ТШХ, Me	348,0 (285,0; 395,0)	390,0 (356; 410)	365,0 (290,0; 403,0)	0,0004
Индекс Каплана – Файнштейна	15 (12; 16)	13 (11; 16)	15 (12; 16)	0,03

Показатели кардиальных и почечных маркеров в группах наблюдения [таблица составлена авторами] / Cardiac and renal marker scores in the follow-up groups [table compiled by the authors]

Показатель	Группа 1, ХСНсСН с COVID-19, n = 135	Группа 2, ХСНсФВ без COVID-19, n = 46	Всего, n = 181	p
Креатинин, мкмоль/л	105,0 (92,0; 123,9)	89,05 (82,3; 109,0)	102,0 (87,0; 118,9)	0,001
рСКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м ²	51,89 (39,67; 69,39)	69,11 (56,96; 80,46)	58,07 (42,28; 73,1)	0,00
АКМ, мг/г	150,0 (66,0; 297,0)	86,95 (64,0; 177,0)	122,3 (65,0; 290,0)	0,02
NT-proBNP, пг/мл	679,0 (452,0; 911,0)	497,5 (320,0; 641,0)	589,0 (423,0; 890,0)	0,00
sST2, нг/мл	34,86 (31,4; 38,4)	32,11 (29,6; 34,09)	33,92 (30,8; 37,45)	0,00

достоверно более высоким концентрациям маркеров миокардиальной дисфункции (табл. 2, 3).

Различий между группами по уровням HbA_{1c} (p = 0,59) и общего холестерина (p = 0,1) не получено. Концентрация креатинина и основанная на ней рСКФ, соотношение АКМ достоверно отличались в группах наблюдения (p = 0,001, p < 0,001, p = 0,02 соответственно). Как видно из табл. 3, пациенты, переболевшие COVID-19, имели более выраженную степень нарушения функции почек.

В 1-й группе большее снижение рСКФ привело к увеличению доли пациентов с 3б (p = 0,04) и 4-й стадиями (p = 0,09) ХБП. Кроме того, большинство пациентов этой группы относи-

лись к категориям высокого и очень высокого комбинированного риска осложнений по KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) (p = 0,008 и p = 0,01 соответственно). За период наблюдения ККТ произошла у 54 пациентов из группы переболевших COVID-19 и 3 больных из группы без COVID-19 в анамнезе. При этом в 1-й группе зафиксировано 3 случая летального исхода по сердечно-сосудистой причине; 23 случая госпитализации, обусловленной декомпенсацией ХСН; 28 пациентов обратились за медицинской помощью амбулаторно в связи с ухудшением симптомов СН. Анализ случаев клинических исходов показал, что события ККТ в 1-й группе ожида-

емо чаще встречались у исходно более тяжелых пациентов (59,26% имели III ФК, p < 0,001; более высокие баллы по ШОКС, p < 0,001; меньшее расстояние в ТШХ, p < 0,001), которые отличались большей длительностью течения ХСН (p < 0,001), СД (p = 0,002), ХБП (p < 0,001), более значимыми кардиоренальными расстройствами – снижением систолической и нарушением диастолической функций левого желудочка и большей степенью патологического ремоделирования левых отделов сердца, регрессом рСКФ. Существенная доля пациентов имела очень высокий комбинированный риск по KDIGO (рис. 1, 2). Также у этих больных закономерно определялись более высокие концентрации NT-proBNP и sST2, причем у большинства из них была госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН за предыдущие 12 месяцев (табл. 4).

При оценке прогностической значимости NT-proBNP маркер был протестирован в ROC-анализе. Площадь под кривой (AUC) составила 0,787. Точка отсечения концентрации NT-proBNP – 897 пг/мл с чувствительностью 82,5% и специфичностью 73,0% позволяла выделять пациентов в группу повышенного риска развития ККТ. Показатель AUC для sST2 оказался выше – 0,901 (95% ДИ 0,78-1,0; p < 0,001), а отрезное

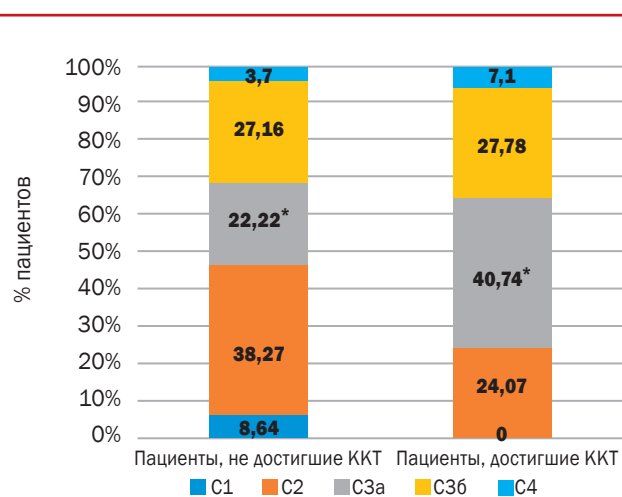


Рис. 1. Доли пациентов с различными стадиями ХБП в подгруппах пациентов с развитием ККТ или без него. Достоверность различий между группами: * p < 0,05 [предоставлено авторами] / Proportions of patients with different stages of chronic kidney disease in subgroups of patients with or without development of a combined endpoint. Validity of differences between groups: * p < 0,05 [provided by the authors]

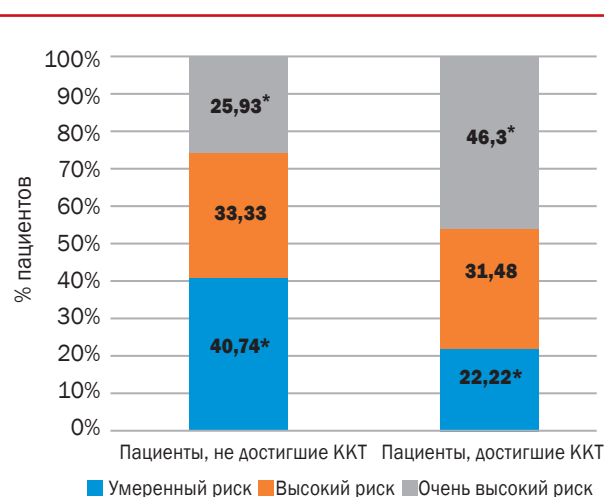


Рис. 2. Доли пациентов с различным риском по KDIGO в подгруппах пациентов с развитием ККТ или без него. Достоверность различий между группами: * p < 0,05 [предоставлено авторами] / Proportions of patients with different KDIGO risk in subgroups of patients with or without a combined endpoint. Validity of differences between groups: * p < 0,05 [provided by the authors]

Таблица 4

Характеристика пациентов с ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19, в зависимости от развития ККТ исследования [таблица составлена авторами] / Characteristics of patients with CHFсEF, SD2 and CKD who have undergone COVID-19, depending on the development of the combined endpoint of the study [table compiled by the authors]

Показатель	Пациенты с ХСНсФВ, перенесшие COVID-19		
	Не достигшие ККТ, n = 81	Достигшие ККТ, n = 54	p
Возраст, лет	70 (61; 73)	71 (65; 75)	0,16
Женщины, n (%)	48 (59,26)	23 (42,59)	0,05
ФК по NYHA, n (%)			
I	2 (2,47)	0 (0,0)	0,24
II	65 (80,25)	22 (40,74)	0,00
III	14 (17,28)	32 (59,26)	0,00
ШОКС, средний балл	5 (4; 6)	7 (6; 8)	0,00
ТШХ, м	380 (325; 405)	290 (269; 365)	0,00
КССQ, средний балл	60,62 (54,9; 63,23)	48,78 (41,77; 55,05)	0,00
MLHFQ, средний балл	37 (35; 47)	51 (43; 65)	0,00
HbA _{1c} , %	7,8 (7,2; 8,9)	8,35 (7,1; 9,3)	0,8
Креатинин, мкмоль	98,0 (82,5; 122,0)	108,7 (96,0; 134,0)	0,003
Расчетная СКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м ²	54,58 (39,67; 72,23)	50,17 (38,66; 59,17)	0,03
АКМ, мг/г	122,3 (66,0; 263,0)	263,0 (75,0; 526,0)	0,007
NT-proBNP, пг/мл	512 (410; 746)	897 (690; 1112,0)	0,00
sST2, нг/мл	32,8 (29,78; 34,6)	38,55 (37,2; 43,51)	0,00
Сопутствующие заболевания, n (%)			
ИБС	57 (70,37)	46 (85,19)	0,04
Инфаркт миокарда в анамнезе	16 (19,75)	25 (46,3)	0,001
ЧКВ	23 (28,4)	23 (42,59)	0,08
АКШ	3 (3,7)	5 (9,26)	0,18
Инсульт в анамнезе	16 (19,75)	9 (16,67)	0,65
ФП	21 (25,93)	29 (53,7)	0,001
СОАС	3 (3,7)	7 (12,96)	0,04
Госпитализация из-за ХСН за предыдущие 12 месяцев, n (%)	28 (34,57)	41 (75,93)	0,00
Индекс Каплана — Файнштейна	14,0 (11; 15)	16 (15; 18)	0,00
ФВ ЛЖ, %	54 (52; 57)	53 (51; 56)	0,03
ИОЛП, мл/м ²	34,67 (34,17; 35,6)	36,96 (35,1; 45,26)	0,00
ИММЛЖ, г/м ²	139,25 (116,96; 153,45)	151,03 (132,53; 164,19)	0,001
e'	7,8 (7,5; 8,2)	7,5 (6,9; 7,8)	0,00
E/e'	14,18 (10,6; 15,6)	16,48 (15,26; 17,79)	0,00

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; КССQ — Канзасский опросник качества жизни для больных кардиомиопатией; MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни для больных сердечной недостаточностью; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ФП — фибрилляция предсердий; СОАС — синдром обструктивного апноэ сна; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; E — пиковая скорость раннего диастолического наполнения; e' — средняя скорость движения фиброзного кольца митрального клапана; E/e' — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

значение биомаркера составило 37,9 нг/мл и обладало большей чувствительностью и специфичностью для отбора пациентов высокого риска декомпенсации ХСН и ССС (табл. 5).

С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа была построена базовая статистическая модель 1 для прогнозирования вероятности декомпенсации СН и ССС у больных с ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19. Согласно полученным результатам, наиболее значимыми параметрами

для оценки вероятности развития ККТ модели 1 стали количество баллов по ШОКС, ударный объем, ИММЛЖ, E/e', концентрация NT-proBNP (табл. 6).

Необходимо отметить, что данная модель, чувствительность и специфичность которой составили 85,6% и 79,2%, соответственно, обладала достаточно высоким прогностическим потенциалом (AUC — 0,856; 95% ДИ 0,717-0,994; p < 0,001), рис. 3.

Включение sST2 в состав исходной модели привело к улучшению прогностических свойств модели 2 с уве-

личением площади под ROC-кривой (AUC = 0,91; 95% ДИ 0,812-0,992; p < 0,001), рис. 4.

Факторы риска декомпенсации СН при многофакторном регрессионном анализе представлены в табл. 6.

Таким образом, по сравнению с базовой моделью, включающей концентрацию NT-proBNP, добавление sST2 увеличивает прогностическую силу модели в отношении риска развития ККТ у пациентов с ХСНсФВ с СД и ХБП, переболевших COVID-19. Результаты расчетов подтверждают высокое каче-

Таблица 5

Прогностические характеристики кардиальных маркеров при однофакторном анализе [таблица составлена авторами] / Prognostic characteristics of cardiac markers in univariate analysis [table compiled by the authors]

Показатель	AUC	95% ДИ	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
NT-proBNP	0,787	0,633-0,942	≥ 897,0	82,5	73	< 0,001
sST2	0,901	0,78-0,99	≥ 37,9	91,6	81,8	< 0,001

Примечание. AUC — площадь под ROC-кривой; ДИ — доверительный интервал.

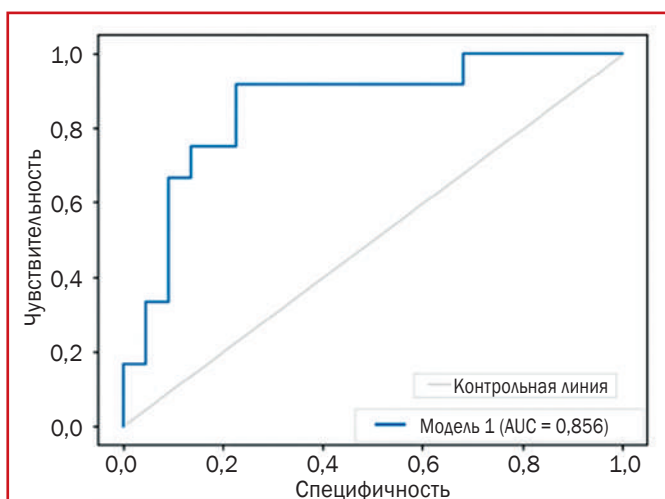


Рис. 3. ROC-кривая для базовой модели 1, включающей NT-proBNP [предоставлено авторами] / ROC curve for base model1 including NT-proBNP [provided by the authors]

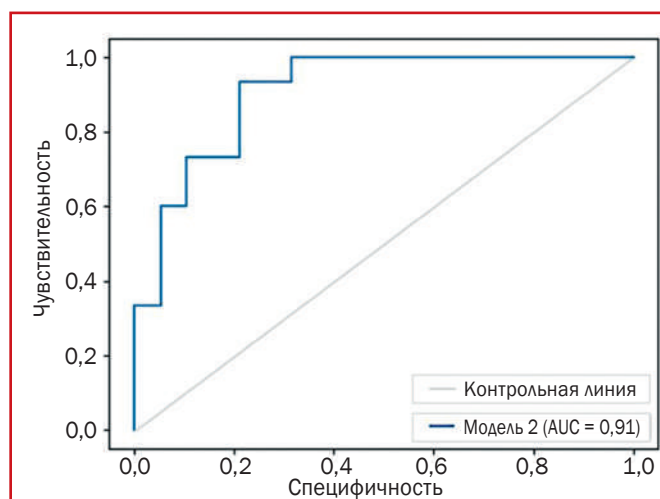


Рис. 4. ROC-кривая для модели 2, включающей NT-proBNP и sST2 [предоставлено авторами] / ROC curve for model 2 including NT-proBNP and sST2 [provided by the authors]

Таблица 6

Факторы риска декомпенсации СН при многофакторном регрессионном анализе [таблица составлена авторами] / Risk factors for decompensation of heart failure in multivariate regression analysis [table compiled by the authors]

Показатель	Модель 1 (AUC 0,856; p < 0,001)		Модель 2 (AUC 0,910; p < 0,001)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
NT-proBNP	1,01 (1,00-1,02)	0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,004
ШОКС	1,06 (0,77-1,46)	0,335	1,05 (0,74-1,49)	0,775
УО	0,98 (0,94-1,02)	0,929	0,99 (0,95-1,04)	0,985
ИММЛЖ	0,96 (0,94-0,99)	0,045	0,96 (0,93-0,98)	0,005
E/e ⁻	1,14 (0,97-1,34)	0,194	0,9 (0,74-1,09)	0,292
sST2	—	—	1,13 (1,01-1,26)	0,02

Примечание. УО — ударный объем; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; E/e⁻ — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана; AUC — площадь под ROC-кривой; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

ство модели с чувствительностью 93,3%, специфичностью 78,9%.

Обсуждение

Пациенты с ХСНсФВ с сердечно-сосудистой патологией, СД и ХБП часто встречаются в клинической практике и имеют неблагоприятный прогноз [1, 3]. Пандемия COVID-19 негативно отразилась на течении хронических

заболеваний [22]. Результаты данного наблюдения согласуются с данными других исследований — коморбидные пациенты с ХСНсФВ, перенесшие COVID-19, имеют более тяжелые клинические проявления, структурно-функциональные нарушения сердца и почек, более высокие концентрации биомаркеров кардиальной дисфункции NT-proBNP и sST2. Несмотря

на многолетнее изучение проблемы кардиоренальных взаимодействий с выделением пяти типов кардиоренального синдрома, у коморбидных пациентов сочетание патофизиологических факторов усложняет диагностику, лечение и выбор оптимального биомаркера для оценки прогноза [23]. Для переболевших COVID-19 пациентов с кардиоренальными нарушениями выбор опти-

мального маркера остается сложной задачей и требует изучения.

Надежная доказательная база уже длительное время позволяет использовать NT-proBNP в качестве эталонного маркера для диагностики, оценки эффективности лечения, прогноза у больных с СН и ХБП [24, 25]. Ранее проведенные исследования показали высокую прогностическую значимость NT-proBNP у пациентов как с начальными стадиями ХБП С1-3 (площадь под ROC-кривой составила 0,702), так и при более тяжелом снижении функции почек – ХБП С4-5 (AUC-ROC 0,720) [26]. Недавно опубликованные результаты исследования EXCEED-J подтвердили важную роль NT-proBNP в оценке прогноза у больных с ИБС и ХБП [27]. В период пандемии маркер также проявил высокую чувствительность и специфичность в краткосрочном прогнозировании риска госпитальной смерти и потребности в ИВЛ у пациентов с острым COVID-19 [9]. При этом уровень NT-proBNP выше 511 нг/л выявлял пациентов с COVID-19 высокого риска смерти в период госпитализации [28]. В другом исследовании маркер помогал хорошо прогнозировать не только риск внутригоспитальной смерти при уровне NT-proBNP $\geq 1022,50$ пг/мл, но и смерти в течение года (NT-proBNP ≥ 1008 пг/мл) [11].

С учетом особенностей исследуемой популяции коморбидных пациентов и возможного влияния известных факторов на концентрацию NT-proBNP дополнительно определили sST2 и оценили его прогностическое значение. Маркер уже зарекомендовал себя как надежный прогностический инструмент у пациентов с ХСНсФВ [19]. Установлена отрезная точка уровня sST2 ≥ 35 нг/мл для прогнозирования неблагоприятных исходов у больных ХСН [29]. Однако в ряде исследований выявлены более высокие медианы концентраций маркера у пациентов в период острой декомпенсации СН (42,7 нг/мл) и при далеко зашедших стадиях заболевания (148 нг/мл) [30, 31]. Комплексный анализ с применением нескольких маркеров показал, что sST2 является лучшим предиктором смерти как в течение месяца, так и в более долгосрочный период (1 год) [32]. В коморбидной популяции пожилых пациентов (средний возраст $82 \pm$

8,7 года) с ХСНсФВ sST2 превосходил NT-proBNP в прогнозировании риска смерти от всех причин или повторной госпитализации, связанной с СН. При проведении мультимаркерного анализа sST2 независимо прогнозировал риск повторных госпитализаций и смерти в течение 30 дней после выписки (относительный риск (ОР) 1,53; 95% ДИ 1,19-1,97; $p = 0,001$) и в последующий год (ОР 1,34; 95% ДИ 1,15-1,56; $p < 0,001$). Добавление sST2 и NT-proBNP в клиническую прогностическую модель увеличивало AUC с 0,70 до 0,75 через 30 дней ($p = 0,02$) и с 0,71 до 0,74 через 1 год ($p < 0,05$) [33]. Следует отметить отсутствие влияния ренальной дисфункции на прогностические возможности маркера у пациентов с ХСН с почечной недостаточностью. При этом уровень sST2 лучше выделял пациентов высокого риска смерти среди больных с ХБП, чем без нее [20].

В представленном исследовании уровень NT-proBNP ≥ 897 пг/мл достоверно классифицировал больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП, перенесших COVID-19, в группу высокого риска декомпенсации ХСН и CCC. Построенная с помощью многофакторного регрессионного анализа модель 1 с учетом концентрации NT-proBNP имела высокий прогностический потенциал в течение 18 месяцев наблюдения. Результаты проведенного исследования также в очередной раз продемонстрировали потенциальные возможности уровня sST2, отражающего несколько важных патофизиологических механизмов, лежащих в основе становления и прогрессирования СН у больных с СД 2 типа и ХБП. Необходимо отметить, что при добавлении к модели 1 величины sST2 наблюдалось улучшение ее качества с увеличением площади под кривой (AUC = 0,91). Согласно нашим данным, концентрация sST2 $\geq 37,9$ нг/мл достоверно стратифицирует пациентов с ХСНсФВ, СД2 и ХБП после перенесенного COVID-19 в группу высокого риска развития ККТ при длительном наблюдении.

Таким образом, результаты собственного наблюдения показали, что у пациентов с ХСНсФВ, СД и ХБП, переболевших COVID-19, сохраняется высокая предсказательная ценность маркеров кардиальной дисфункции. Растворимый ST2, отражающий про-

цессы воспаления, фиброза, ремоделирования, превосходит NT-proBNP по прогностическим качествам и может иметь приоритетное значение в оценке риска декомпенсации СН и CCC в популяции пациентов с коморбидной патологией, переболевших COVID-19. ■

Вклад авторов:

Коваленко Е. В. — набор 70% клинического материала, составление таблиц и рисунков, тезисное изложение статьи.

Маркова Л. И. — методическая работа по составлению статьи, интерпретация результатов, составление таблиц и рисунков, изложение текста статьи и оформление статьи для печати.

Белая О. Л. — набор 30% клинического материала, методическая работа, подбор литературных данных, составление таблиц и рисунков.

Оранжеева В. Н. — статистическая обработка полученных результатов, составление рисунков.

Contribution of authors:

Kovalenko E. V. — typing 70% of clinical material, compiling tables and figures, abstract of the article.

Markova L. I. — methodological work on compiling the article, interpretation of the results, compilation of tables and figures, presentation of the text of the article and design of the article for publication.

Belaya O. L. — collection of 30% clinical material, methodological work, selection of literature data, compilation of tables and figures.

Orangereeva V. N. — statistical processing of the results obtained, drawing up drawings.

Литература/References

1. Van Deursen V. M., Urso R., Laroche C., Damman K., et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16 (1): 103-111. DOI: 10.1002/ehf.30.
2. Di L. L., Reeves P. B., Bellasi A., Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2019; 39 (1): 31-40. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.003.
3. Buliga-Finis O. N., Ouatu A., Badescu M. C., Dima N., et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics.* 2022; 12: 773. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040773>.

4. Rey J. R., Caro-Codón J., Rosillo S. O., Iniesta Á. M., et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J of Heart Failure*. 2020; 22: 2205-2215. DOI: 10.1002/ejhf.1990.
5. Shi Q., Zhang X., Jiang F., Zhang X., et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020; 43: 1382-1391. <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>.
6. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 97: 829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
7. Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (6S): 8-158. DOI: 10.18087/cardio.2475. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., et al. Clinical recommendations of OSSH-RKOREPAIR. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018; 58 (6S): 8-158. (In Russ.)]
8. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Failure*. 2004; 6 (3): 261-268. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
9. Wungu C. D. K., Khaerunnisa S., Putri E. A. C., Hidayati H. B., et al. Meta-analysis of cardiac markers for predictive factors on severity and mortality of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021; 105: 551-559. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.008.
10. Chehraz M., Yavarpour H., Jalali F., Saravi M., et al. Optimal cut points of N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with COVID-19. *Egypt Heart J*. 2022; 74: 16. DOI: 10.1186/s43044-022-00253-1.
11. Sabanoglu C., Inanc I. H., Polat E., Peker S. A. Long-term predictive value of cardiac biomarkers in patients with COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26 (17): 6396-6403. DOI: 10.26355/eurrev202209-29667.
12. Wada H., Shinozaki T., Suzuki M., Sakagami S., et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers With Adverse Outcomes in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (3): e023464. DOI: 10.1161/JAHA.121.023464.
13. Ciccone M. M., Cortese F., Gesualdo M., Riccardi R., et al. A novel cardiac biomarker: ST2: a review. *Molecules*. 2013; 18 (12): 15314-15328. DOI: 10.3390/molecules181215314.
14. He T., Zhang Z., Staessen J. A., Mischak H., et al. Proteomic Biomarkers in the Cardiorenal Syndrome: Toward Deciphering Molecular Pathophysiology. *Am J Hypertens*. 2021; 34 (7): 669-679. DOI: 10.1093/ajh/hpaa201.
15. Villacorta H., Maisel A. S. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 106 (2): 145-152. DOI: 10.5935/abc.20150151.
16. Pascual-Figal D. A., Januzzi J. L. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015; 115 (7Suppl): 3B-7B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
17. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan TK., et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005; 23(5): 479-490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
18. Maisel A. S., Richards A. M., Pascual-Figal D., Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 105 (7Suppl): 32B-37B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.038.
19. Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong QA., Januzzi J. L. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as a predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011; 107 (2): 259-267. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
20. Bayes-Genis A., Zamora E., De Antonio M., Galan A., et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail*. 2013; 19 (11): 768-775. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005.
21. Bayes-Genis A., Zhang Y., Ky B. St2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115 (7 Suppl): 64B-69B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.043.
22. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., Pichelin M., et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63 (8): 1500-1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x.
23. Chung E. Y. M., Trinh K., Li J., Hahn S. H., et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022; 9: 868658. DOI: 10.3389/fcvm.2022.868658.
24. Colbert G., Jain N., de Lemos J. A., Hedayati S. S. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 515-529. DOI: 10.2215/CJN.03600414.
25. Gregg L. P., Adams-Huet B., Li X., Colbert G., et al. Effect modification of chronic kidney disease on the association of circulating and imaging cardiac biomarkers with outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005235. DOI: 10.1161/JAHA.116.005235.
26. Horii M., Matsumoto T., Uemura S., Sugawara Y., et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *J Cardiol*. 2013; 61: 410-416. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.01.015.
27. Wada H., Shinozaki T., Suzuki M., Sakagami S., et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers With Adverse Outcomes in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (3): e023464. DOI: 10.1161/JAHA.121.023464.
28. Selçuk M., Keskin M., Çınar T., Günay N., et al. Prognostic significance of N-Terminal ProBNP

- in patients with COVID-19 pneumonia without previous history of heart failure. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2021; 13: 141-145. DOI: 10.34172/jcvtr.2021.26.
29. Januzzi J. L., Mebazza A., Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015; 115 (7 Suppl): 26B-31B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037.
30. Januzzi J. L. Jr., Peacock W. F., Maisel A. S., Chae C. U., et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): 607-613. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.
31. Zilinski J. L., Shah R. V., Gaggin H. K., Gantzer M. L., et al. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care.* 2012; 16 (4): R135. DOI: 10.1186/cc11440.
32. Lassus J., Gayat E., Mueller C., Peacock W. F., Spinar J., Harjola V. P., et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on acute heart failure (MOCA) Study. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (3): 2186-2194. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.228.
33. Pacho C., Domingo M., Núñez R., Lupón J., Núñez J., et al. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC Geriatr.* 2018; 18 (1): 109. DOI: 10.1186/s12877-018-0807-2.

Сведения об авторах:

Коваленко Елена Викторовна, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России;

111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А; elkovalenko76@mail.ru

Маркова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А; markova-li@mail.ru

Белая Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А; olgabelaya64@gmail.com

Оранжевеева Виктория Николаевна, аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н. А. Семашко» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, 1А; wn0908@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Kovalenko, Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of the Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia; elkovalenko76@mail.ru

Lyudmila I. Markova, Dr. of Sci. (Med.) Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of the Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia; markova-li@mail.ru

Olga L. Belaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of the Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia; olgabelaya64@gmail.com

Viktoriia N. Oranzhereeva, PhD student of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of the Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N. A. Semashko" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1A Kuskovskaya str., Moscow, 111398, Russia; wn0908@mail.ru

Поступила/Received 10.07.2023

Поступила после рецензирования/Revised 24.08.2023

Принята в печать/Accepted 28.10.2023

<https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.003>

Оригинальная статья / Original article

Персонализированный подход к ведению беременности и способу родоразрешения у пациенток с нарушением углеводного обмена

Е. В. Шапошникова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8068-0699>, catrinaek@yandex.ru

Д. А. Маисеенко¹, <https://orcid.org/0000-0003-1569-5098>, dmitrij.maiseenko@yandex.ru

Ю. Е. Семенова², roddomgkb20@mail.ru

К. И. Менчик¹, kmentsik@mail.ru

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

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона; 660123, Россия, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

Резюме

Введение. Пациентки с нарушением углеводного обмена входят в группу риска развития диабетической фетопатии, преждевременных родов и оперативного родоразрешения. Строгое соблюдение соответствующих клинических рекомендаций по диагностике нарушений углеводного обмена, ведению беременности, выбору срока и способа родоразрешения способствует снижению риска акушерских и перинатальных осложнений.

Цель работы. Провести анализ перинатальных исходов, срока и способа родоразрешения у пациенток с нарушением углеводного обмена за последние 5 лет (2018, 2022 гг.).

Материалы и методы. Проанализированы истории родов 885 пациенток с нарушениями углеводного обмена, находившихся на этапе дородовой госпитализации и родоразрешенных в родильном доме.

Результаты. Количество родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена за последние 5 лет увеличилось в 2,3 раза — с 13,6% (315/2320) в 2018 г. до 30,9% (570/1840) в 2022 г. (ОР = 0,58; 95% ДИ 0,53–0,64; $p < 0,001$), за счет пациенток с гестационным сахарным диабетом, число родов у которых по отношению к общему числу родоразрешений увеличилось в 2,5 раза — с 11,7% (271/2320) в 2018 г. до 29,3% (540/1840) в 2022 г. (ОР = 0,55; 95% ДИ 0,49–0,60; $p < 0,001$). Анализ структуры гестационных осложнений показал, что частота диабетической фетопатии выявляется в 2,4 раза реже: 7,9% (45/570) в 2022 г. против 19,4% в 2018 г. (61/315) (ОР = 1,77; 95% ДИ 1,46–2,14; $p < 0,001$), определяется снижение умеренной преэклампсии в 2,3 раза. Снижение частоты перинатальных осложнений позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока. Число преждевременных родов уменьшилось на 5% — с 6,4% (20/315) в 2018 г. до 1,4% (8/570) в 2020 г. (ОР = 2,07; 95% ДИ 1,61–2,67; $p < 0,05$). Количество программированных родов увеличилось на 18,6%, с 25,1% (79/315) в 2018 г. до 43,7% (249/570) в 2022 г. (ОР = 0,57; 95% ДИ 0,46–0,70; $p < 0,001$), что позволило снизить процент операций кесарева сечения в 3,2 раза, с 46,9% (148/315) в 2018 г. до 14,7% (84/570) в 2022 г. (ОР = 2,49; 95% ДИ 2,12–2,94; $p < 0,001$).

Заключение. Своевременная диагностика нарушений углеводного обмена у беременных и правильно выбранная тактика их ведения создают благоприятные условия для влагалищного родоразрешения при доношенном сроке.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, нарушения углеводного обмена, родоразрешение, перинатальные исходы.

Для цитирования: Шапошникова Е. В., Маисеенко Д. А., Семенова Ю. Е., Менчик К. И. Персонализированный подход к ведению беременности и способу родоразрешения у пациенток с нарушением углеводного обмена. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 25–30. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.003>

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

A personalized approach in the pregnancy management and the method of delivery in patients with impaired carbohydrate metabolism

Ekaterina V. Shaposhnikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8068-0699>, catrinaek@yandex.ru

Dmitriy A. Maiseenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-1569-5098>, dmitrij.maiseenko@yandex.ru

Yuliya E. Semenova², roddomgkb20@mail.ru

Kirill I. Mentsik¹, kmentsik@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution I. S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk 660123, Russia

Abstract

Background. Patients with impaired carbohydrate metabolism are at risk of developing diabetic fetopathy, premature birth and surgical delivery. Strict follow-up to the relevant clinical guidelines for the diagnosis of carbohydrate metabolism disorders, pregnancy management, the choice of the planned date and method of delivery are aimed at reducing the risk of obstetric and perinatal complications.

Objective. To analyse perinatal outcomes, duration and method of delivery in patients with impaired carbohydrate metabolism over the past 5 years (2018, 2022).

Materials and methods. The birth charts of 885 patients with carbohydrate metabolism disorders who were hospitalised prenatally and delivered in the maternity hospital were analysed.

Results. The number of patients with carbohydrate metabolism disorders increased 2.3 times over the past 5 years, from 13,6% (315/2320) in 2018 to 30,9% (570/1840) in 2022 (RR = 0,58; 95% CI 0,53-0,64; $p < 0,001$), due to patients with GDM, the number of births increased by 2,5 times in relation to the total number of deliveries, from 11,7% (271/2320) in 2018 to 29,3% (540/1840) in 2022 (RR = 0,55; 95% CI 0,49-0,60; $p < 0,001$). Structure analysis of gestational complications showed that the incidence of diabetic fetopathy is 2,4 times less often: 7,9% (45/570) in 2022 vs 19,4% in 2018 (61/315) (RR = 1,77; 95% CI 1,46-2,14; $p < 0,001$), a decrease in moderate preeclampsia by 2,3 times is determined. Reduction in the frequency of perinatal complications allows you to prolong pregnancy to full term. The number of preterm births decreased by 5%, from 6,4% (20/315) in 2018 to 1,4% (8/570) in 2020 (RR = 2,07; 95% CI 1,61-2,67; $p < 0,05$). The number of planned births increased by 18,6%, from 25,1% (79/315) in 2018 to 43,7% (249/570) in 2022 (RR = 0,57; 95% CI 0,46-0,70; $p < 0,001$). It reduced the percentage of caesarean sections by a factor of 3,2, from 46,9% (148/315) in 2018 to 14,7% (84/570) in 2022 (RR = 2,49; 95% CI 2,12-2,94; $p < 0,001$).

Conclusion. Timely diagnosis of carbohydrate metabolism disorders and correctly chosen management tactics are foundation for likelihood vaginal delivery at full term.

Keywords: pregnancy, gestational diabetes, disorders of carbohydrate metabolism, delivery, perinatal outcomes.

For citation: Shaposhnikova E. V., Maiseenko D. A., Semenova Yu. E., Mentsik K. I. A personalized approach in the pregnancy management and the method of delivery in patients with impaired carbohydrate metabolism. *Lechaschi Vrach.* 2023; 12 (26): 25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.003>

Conflict of interests. Not declared.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — одно из частых осложнений беременности, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета (СД) [1, 2]. По данным ВОЗ (2021 г.), число пациенток 20–49 лет с нарушением углеводного обмена составляет 16,7%, в том числе 13,4% — это пациентки с ГСД, на долю прегестационного СД отводится 1,8%, а манифестный СД диагностирован у 1,5% женщин [3]. Распространенность случаев ГСД в Российской Федерации за последние 5 лет выросла с 2,2% (2015 г.) до 7,8% (2020 г.) [4]. Рост числа осложнений обусловлен введением современных критериев диагностики данного ослож-

нения, наличием сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, увеличением среднего возраста первородящих и предрасположенностью к СД в различных категориях пациенток [1, 5, 6].

Вопросы, связанные с диагностикой, акушерской тактикой и сроком родоразрешения у пациенток с нарушением углеводного обмена во время беременности, в настоящее время вызывают споры и дискуссии [1, 7, 8]. Однако неоспоримым является факт, доказывающий, что существующие метаболические перестройки влияют на систему «мать — плацента — плод» и способны в последующем изменять метаболизм детей, рожденных от больных матерей [8, 9]. Развивающаяся диабетическая фетопатия плода во время беременности ассоциирована с развитием не

только краткосрочных рисков (комплексных осложнений в фетоплацентарном комплексе, дистонии плечиков, перинатального поражения центральной нервной системы, гипогликемии, полицитемии, кардиомиопатии), но и с тяжелыми отдаленными последствиями у потомства в будущем — развитием ожирения, СД, гипертензионных расстройств [9–11].

Внедрение в клиническую практику двухэтапного алгоритма проведения скрининга на выявление нарушений углеводного обмена в 2014 г., на основании результатов крупнейшего многонационального исследования НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study), включавшего более 23 тысяч беременных, позволило оптимизировать диагностику, ведение

и родоразрешение всех беременных, вне зависимости от стратификации риска по развитию ГСД [1]. Основной стратегией по снижению перинатальных осложнений является пренатальный мониторинг пациенток с ГСД, своевременное выявление осложнений гестации, срок и способ родоразрешения [8, 12, 13]. В настоящее время в выборе акушерской тактики ведения пациенток с нарушением углеводного обмена большое внимание уделяется программированным родам — резерву снижения частоты оперативного родоразрешения при ГСД. Так, при наличии акушерских осложнений матери и/или плода оптимальным считается родоразрешение не позднее 39 недель с целью улучшения перинатальных исходов. Родоразрешение после 39 недель возможно при компенсации СД и отсутствии перинатальных осложнений [1, 14, 15].

Целью данного исследования было провести анализ перинатальных исходов, срока и способа родоразрешения у пациенток с нарушением углеводного обмена за последние 5 лет (2018, 2022 гг.).

Материал и методы исследования

Произведен ретроспективный анализ 4160 историй родов, произошедших в профильном родильном доме по ведению пациенток с нарушением углеводного обмена КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И. С. Берзона», за период с января по декабрь 2018 и 2022 гг. Для выявления пациенток с СД проведено обследование всех беременных, которое включало: сбор анамнеза, объективное исследование органов и систем, консультации специалистов (эндокринолога, окулиста, терапевта),

электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковое сканирование печени, почек, щитовидной железы, специальные методы оценки состояния плода — наружное акушерское исследование, ультразвуковая фетометрия во II и III триместрах, доплерометрия, кардиотокография.

Критерием включения беременных в исследование было наличие диагноза «прегестационный СД 1 или 2 типа», а также ГСД, выставленного на основании двухэтапного скрининга, а именно определения гликемии при первом обращении беременной в женскую консультацию и проведения перорального глюкозотолерантного теста в сроки 24-32 недели [1].

В ходе исследования оценивали динамику частоты акушерских и перинатальных осложнений, программированных родов, числа родов в зависимости от способа родоразрешения и данных клинического осмотра новорожденного.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD). Качественные показатели представляли в виде абсолютных и относительных показателей. Взаимосвязь между парами качественных признаков изучали путем анализа парных таблиц сопряженности с вычислением критерия Пирсона (χ^2). Относительный риск (ОР) определяли для сравнения риска развития осложнений. Если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал 1, то различия между группами по изучаемому бинарному признаку считали ста-

тистически значимыми с вероятностью ошибки 0,05.

Результаты исследования

Материалом для исследования послужили истории 885 пациенток, находившихся на этапе дородовой госпитализации в акушерском отделении патологии беременности. Средний возраст пациенток составил $28,6 \pm 6,7$ года. Полученные данные свидетельствуют об увеличении в структуре родоразрешения количества родов в группе пациенток с нарушениями углеводного обмена в 2,3 раза — с 13,6% (315/2320) в 2018 г. до 30,9% (570/1840) в 2022 г. (ОР = 0,58; 95% ДИ 0,53-0,64; $p < 0,001$). В структуре типа СД на протяжении последних пяти лет ведущее место занимают пациентки с ГСД, у которых число родов по отношению к общему числу родоразрешений увеличилось в 2,5 раза — с 11,7% (271/2320) в 2018 г. до 29,3% (540/1840) в 2022 г. (ОР = 0,55; 95% ДИ 0,49-0,60; $p < 0,001$) (табл. 1).

Ведение беременности и родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена требует мультидисциплинарного подхода с вовлечением не только акушера-гинеколога, но и эндокринолога, терапевта, врача ультразвуковой диагностики, поскольку наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний встречается часто и нередко в различных сочетаниях. В обеих группах наиболее часто встречающимся сопутствующим экстрагенитальным заболеванием было ожирение, имеющее место в 41,5% (131/315) в 2018 г. и в 37,5% (214/570) в 2022 г., причем в структуре пациенток с избыточной массой тела более чем у половины женщин выявлены выраженные формы ожирения. Так, ожирение II-III степени встречалось в 69,5% (91/131) и 64,9% (139/214) случаев в 2017 и 2022 гг. соответственно. Отмечено увеличение доли пациенток с гипертонической болезнью на 2,1%, с 9,8% (31/315) в 2018 г. до 11,9% (68/570) в 2022 г. (ОР = 0,87; 95% ДИ 0,64-1,18; $p = 0,35$).

Анализ структуры гестационных осложнений у женщин с нарушениями углеводного обмена показал, что частота наиболее распространенного перинатального осложнения — диабетической фетопатии в настоящее время имеет тенденцию к снижению,

Таблица 1
Частота родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена (2018 и 2022 гг.)
[таблица составлена авторами] / Frequency of births in patients with carbohydrate metabolism disorders (2018 and 2022) [table compiled by the authors]

Показатель	2018 г.		2022 г.		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Общее количество родов	2320	100	1840	100	—
Количество родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена	315	13,6	570	30,9	< 0,001
СД 1 типа	25	1,1	18	0,9	0,75
СД 2 типа	19	0,8	12	0,7	0,53
ГСД	271	11,7	540	29,3	< 0,001

Примечание. * p — статистическая разница между группами пациенток, родоразрешенных в 2018 и 2022 гг. (критерий Пирсона χ^2).

Таблица 2

Частота осложнений перинатального периода (2018 и 2022 гг.) [таблица составлена авторами] / Frequency of complications of the perinatal period (2018 and 2022) [table compiled by the authors]

Осложнение	2018 г. (n = 315)		2022 г. (n = 570)		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Диабетическая фетопатия	61	19,4	45	7,9	< 0,001
Многоводие	27	8,6	27	4,7	0,02
Гестационная гипертензия	26	8,3	37	6,5	0,33
Преэклампсия:	41	13,0	31	5,5	< 0,01
умеренная	37	11,7	29	5,1	< 0,02
тяжелая	4	1,3	2	0,4	0,11

Примечание. * p — статистическая разница между группами пациенток, родоразрешенных в 2018 и 2022 гг. (критерий Пирсона χ^2).

Таблица 3

Исход беременности у женщин с нарушениями углеводного обмена (2018 и 2022 гг.) [таблица составлена авторами] / Pregnancy outcome in women with carbohydrate metabolism disorders (2018 and 2022) [table compiled by the authors]

Исход	2018 г. (n = 315)		2022 г. (n = 570)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Срочные роды	295	93,6	562	98,5	> 0,05
Преждевременные роды	20	6,4	8	1,4	< 0,05
Программированные роды	79	25,1	249	43,7	< 0,001
Влагалищное родоразрешение	167	53,1	486	85,3	< 0,001
Кесарево сечение	148	46,9	84	14,7	< 0,001
Родилось детей живыми	315	100	570	100	—

Примечание. * p — статистическая разница между группами пациенток, родоразрешенных в 2018 и 2022 гг. (критерий Пирсона χ^2).

что обусловлено своевременным проведением рутинного тестирования всех беременных, преемственностью между специалистами в ведении данной группы пациенток, достаточной приверженностью женщин в соблюдении рекомендаций и выбором оптимального срока и метода родоразрешения [1, 2, 14]. Признаки диабетической фетопатии у новорожденных стали выявляться в 2,4 раза реже: 7,9% (45/570) в 2022 г. против 19,4% в 2018 г. (61/315) (ОР = 1,77; 95% ДИ 1,46-2,14; $p < 0,001$). Частота умеренной преэклампсии снизилась в 2,3 раза, с 11,7% (37/315) в 2018 г. до 5,1% (29/570) в 2022 г. (ОР = 1,65; 95% ДИ 1,31-2,09; $p < 0,02$) (табл. 2).

Положительная динамика снижения частоты перинатальных осложнений позволила пролонгировать беременность до доношенного срока. Согласно полученным данным, число преждевременных родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена уменьшилось на 5%, с 6,4% (20/315) в 2018 г. до 1,4% (8/570) в 2020 г. (ОР = 2,07; 95%

ДИ 1,61-2,67; $p < 0,05$) и явилось следствием своевременно поставленного диагноза и правильно выбранной тактики ведения. Количество программированных родов увеличилось на 18,6% — с 25,1% (79/315) в 2018 г. до 43,7% (249/570) в 2022 г. (ОР = 0,57; 95% ДИ 0,46-0,70; $p < 0,001$), что позволило снизить процент операции кесарева сечения в 3,2 раза — с 46,9% (148/315) в 2018 г. до 14,7% (84/570) в 2022 г. (ОР = 2,49; 95% ДИ 2,12-2,94; $p < 0,001$), основным показанием к которому у данной группы пациенток является диабетическая фетопатия/макросомия (табл. 3). Все дети, рожденные в 2022 г., были живыми.

Обсуждение

Вопросы, связанные с развитием программ профилактики нарушений репродуктивного здоровья и раннего выявления заболеваний, относятся к приоритетным задачам системы здравоохранения РФ и Национальной стратегии действий в интересах жен-

щин на 2023-2030 годы [16]. Основными задачами в настоящее время являются улучшение демографической ситуации, повышение качества оказания медицинской помощи в целях снижения частоты осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов.

Распространенность ГСД неуклонно растет, занимая ведущую позицию в структуре пациенток с акушерской и соматической патологией. На территории РФ в течение последних лет заболеваемость СД, осложнившим течение родов и послеродового периода, увеличилась в 19 раз, с 0,4% в 2010 г. до 7,8% в 2020 г. [4]. Неуклонный рост частоты развития ГСД обусловлен не только введением в практику клинических рекомендаций по диагностике и акушерской тактике беременных с выявленным нарушением углеводного обмена [1], но и повышенной распространенностью ожирения среди женщин репродуктивного возраста, обусловленной гиподинамией, неправильными пищевыми привычками, увеличением возраста женщин, вступающих в беременность, гипертензивных расстройств и СД 2 типа в популяции в целом [3, 8, 17, 18].

Прегравидарное ожирение является одним из значимых факторов риска развития ГСД, причем риск развития нарушений углеводного обмена возрастает пропорционально степени ожирения. Исследования свидетельствуют, что при избыточной массе тела риск развития ГСД увеличивается вдвое — ОШ 2,22 (1,72-3,64), а при диагностированном ожирении до беременности риск увеличивается в 4 раза — ОШ 3,88 (2,97-5,32) [19]. Полученные в ходе исследования собственные данные показали, что наиболее часто встречающимся сопутствующим экстрагенитальным заболеванием было ожирение, имевшее место в 41,5% в 2018 г. и в 37,5% в 2022 г., при наличии более чем у половины женщин выраженных форм ожирения.

Степень риска развития перинатальных осложнений у пациенток с нарушением углеводного обмена в значительной степени зависит от наличия и уровня гипергликемии, на котором протекает беременность. Частота диабетической фетопатии/макросомии плода на фоне ГСД встречается в 25-42% случаев против 8-14% случаев в общей популяции [20-23]. Введение новых российских клинических рекомендаций

по диагностике и лечению ГСД [1] привело к снижению частоты осложнений течения и улучшению исходов беременности. В исследовании Н. В. Боровик и соавт. [24] показано снижение частоты макросомии до 17% (85/500) по сравнению с пациентками, где наблюдение велось в соответствии с более ранними регламентирующими документами — 32% (32/100) ($p = 0,038$). Полученные собственные данные показали, что частота диабетической фетопатии в настоящее время имеет тенденцию к снижению в 2,4 раза: 7,9% в 2022 г. против 19,4% в 2018 г. ($p < 0,001$), многоводия — с 8,6% в 2018 г. до 4,7% в 2022 г. ($p < 0,05$), что обусловлено введением более строгих критериев целевой гликемии при ГСД, своевременным проведением рутинного тестирования всех беременных, достаточной приверженностью женщин соблюдению рекомендаций.

Выбор оптимального срока и способа родоразрешения у пациенток с нарушениями углеводного обмена улучшает материнские и перинатальные исходы. Возможность ведения родов *per vias naturales* обеспечивается своевременной госпитализацией и родоразрешением не позднее 38-40 недель беременности [1, 2, 14]. Акушер-гинеколог, определяя показания к способу родоразрешения, руководствуется состоянием плода, наличием признаков диабетической фетопатии, размеров плода и сроком беременности. СД не является показанием к досрочному родоразрешению и операции кесарева сечения, однако при наличии осложнений вопрос решается в пользу оперативного родоразрешения. Частота кесарева сечения у беременных с нарушениями углеводного обмена по данным литературы варьирует в пределах от 16,5% до 34,8%, основными показаниями к которой выступают макросомия, клинически узкий таз, слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода [15, 23, 25, 26]. На протяжении последних лет авторами доказано, что преиндукция и программированные роды являются резервом снижения частоты кесарева сечения при ГСД [8, 13]. Данная методика позволяет снизить частоту осложнений и персонифицировать родоразрешение при беременности, осложненной нарушениями углеводного обмена. В настоящем исследовании нами отме-

чено увеличение количества программированных родов в последнее время на 18,6%, что позволило снизить процент операций кесарева сечения в 3,2 раза — до 14,7% (84/570) в 2022 г. ($p < 0,001$).

Заключение

Нарушения углеводного обмена, диагностированные во время беременности, представляет серьезную медико-социальную проблему, значимость которой обусловлена, с одной стороны, неукротимым ростом ожирения, гипертензионных расстройств, с другой — перинатальными осложнениями и высокой частотой оперативного родоразрешения. Строгое соблюдение в практической деятельности акушеров-гинекологов, эндокринологов, терапевтов рутинного тестирования всех беременных, преемственность между специалистами, мотивирование женщин к достаточной приверженности в соблюдении рекомендаций и выбор персонифицированного срока и способа родоразрешения у пациенток с нарушениями углеводного обмена позволяют снизить частоту осложнений течения беременности и создать благоприятные условия для влагалищного родоразрешения при доношенной беременности. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации. М.: 2014. 14 с. [Gestational Diabetes Mellitus: diagnosis, treatment, postpartum care. Clinical recommendations. M.: 2014. 14 p. (In Russ.)]
2. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с. [Obstetrics: a national guide. 2nd ed. / Pod red. G. M. Savelyeva, G. T. Sukhikh, V. N. Serova and others. M.: GEOTAR-Media, 2018. 1088 p. (In Russ.)]
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021. 136 p. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.

4. Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. / Росстат. М., 2021. 171 с. [Health care in Russia. 2021: Stat. Sat. / Rosstat. M., 2021. 171 p. (In Russ.)]
5. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens; 2017. 872 с. [Radzinsky V. E. Obstetric aggression. M.: Status Praesens. 2017. 872 p. (In Russ.)]
6. Balani J., Hyer S. L., Shehata H., et al. Visceral fat mass as a novel risk factor for predicting gestational diabetes in obese pregnant women. *Obstetric Medicine*. 2018; 11 (3): 121-125.
7. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М., 2020. 80 с. [Normal pregnancy. Clinical recommendations. M., 2020. 80 p. (In Russ.)]
8. Радзинский В. Е., Князева С. А., Костина И. Н. Прединдиктивное акушерство. М.: StatusPraesens, 2021. С. 338. [Radzinsky V. E., Knyazeva S. A., Kostina I. N. Predictive obstetrics. M.: Status Praesens, 2021. P. 338. (In Russ.)]
9. Kc K., Shakya S., Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 (suppl 2): 14-20. DOI: 10.1159/000371628.
10. Crume T. L., Ogden L., Daniels S., et al. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study. *J Pediatr*. 2011; 158 (6): 941-946.
11. Josefson J. L. et al. The Joint Associations of Maternal BMI and Glycemia with Childhood Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (7).
12. Епишкина-Минина А. А., Хамошина М. Б., Грабовский В. М. и др. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6 (3): 23-29. [Epishkina-Minina A. A., Khamoshina M. B., Grabovsky V. M. and others. Gestational diabetes mellitus: the current state of the problem. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2018; 6 (3): 23-29. (In Russ.)]
13. Biesty L. M., Egan A. M., Dunne F., et al. Planned birth at or near term for improving health outcomes for pregnant women with gestational diabetes and their infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018. Vol. 2. CD012948. DOI: 10.1002/14651858.CD012948.
14. Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение). Клинические рекомендации. М., 2021. 61 с. [Unsuccessful attempt to stimulate labor (preparation of the cervix for childbirth and labor induction). *Clinical recommendations*. M., 2020. 61 p. (In Russ.)]
15. Янкина С. В., Шатрова Н. В., Берстнева С. В., Павлов Д. Н. Особенности течения и исходы

- беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2018; 26 (1): 96-105. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201826196-105. [Yankina S. V., Shatrova N. V., Berstneva S. V., Pavlov D. N. Features of the course and outcomes of pregnancy in women with gestational diabetes mellitus. Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlova. 2018; 26 (1): 96-105. (In Russ.)]
16. Распоряжение Правительства РФ от 29.12.2022 № 4356-р Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023-2030 годы. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405965441/>. [Decree of the Government of the Russian Federation of December 29, 2022 No. 4356-r On the approval of the National Strategy for Action in the Interests of Women for 2023-2030. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405965441/>. (In Russ.)]
17. Жуковец И. В., Леваков С. А., Лещенко О. А. Факторы риска гестационного сахарного диабета. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 57-62. [Zhukovets I. V., Levakov S. A., Leshchenko O. A. Risk factors for gestational diabetes. Obstetrics and Gynecology. 2019; 5: 57-62. (In Russ.)]
18. Balani J., Hyer S. L., Shehata H., et al. Visceral fat mass as a novel risk factor for predicting gestational diabetes in obese pregnant women. Obstetric Medicine. 2018; 11 (3): 121-125.
19. Капустин Р. В., Аржанова О. Н., Беспалова О. Н., Пакин В. С., Киселев А. Г. Роль ожирения и избытка массы тела как фактора развития гестационного сахарного диабета: систематический обзор. Журнал акушерства и женских болезней. 2020; LXIV (5): 87-95. [Kapustin R. V., Arzhanova O. N., Bepalova O. N., Pakin V. S., Kiselev A. G. The role of obesity and excess body weight as a factor in the development of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2020; LXIV (5): 87-95. (In Russ.)]
20. Беловоденко М. А., Зенкова Е. В. Влияние гипергликемии на плод при гестационном и манифестном сахарном диабете типа 2. J of Siberian Medical Sciences. 2018; 2: 34-42. [Belovodenko M. A., Zenkova E. V. The effect of hyperglycemia on the fetus in gestational and overt diabetes mellitus type 2. J of Siberian Medical Sciences. 2018; 2: 34-42. (In Russ.)]
21. Timur B. B., Timur H., Tokmak A., et al. The influence of maternal obesity on pregnancy complications and neonatal outcomes in diabetic and nondiabetic women. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018; 78 (4): 400-406. DOI: 10.1055/a-0589-2833.
22. Bo S., Menato G., Gallo M. L. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83 (4): 335-340. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00314.x.
23. Загарских Е. Ю., Курашова Н. А. Гестационный сахарный диабет и акушерские осложнения. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 144-148. DOI: 10.18565/aig.2019.5.144-148. [Zagarskikh E. Yu., Kurashova N. A. Gestational diabetes mellitus and obstetric complications. Obstetrics and Gynecology. 2019; 5: 144-148. (In Russ.)]
24. Боровик Н. В., Тиселько А. В., Аржанова О. Н. и др. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; LXIV (4): 21-25. [Borovik N. V., Tiselko A. V., Arzhanova O. N. and other. Results of the use of new criteria for the diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2015; LXIV (4): 21-25.]
25. Ye W., Luo C., Huang J., Li C., Liu Z., Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022; 377: e067946. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>.
26. Bjorstad A. R., Irgens-Hansen K., Daltveit A. K., Irgens L. M. Macrosomia: mode of delivery and pregnancy outcome. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2010; 89 (5): 664-669. DOI: 10.3109/00016341003686099.
- Сведения об авторах:**
Шапошникова Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; catrinaek@yandex.ru
Маисеенко Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; dmitrij.maiseenko@yandex.ru
Семенова Юлия Евгеньевна, акушер-гинеколог, исполняющая обязанности заведующего Акушерского отделения патологии беременности Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона; 660123, Россия, Красноярск, ул. Инструментальная, 12; roddomgkb20@mail.ru
Менчик Кирилл Игоревич, студент 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; kmentsik@mail.ru
- Information about the authors:**
Ekaterina V. Shaposhnikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Prof. V. F. Voyno-Yasenskyy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; catrinaek@yandex.ru
Dmitriy A. Maisenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Prof. V. F. Voyno-Yasenskyy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; dmitrij.maiseenko@yandex.ru
Yuliya E. Semenova, obstetrician-gynecologist, Acting Head of the the Obstetrical Department of Pregnancy Diseases at the Regional State Budgetary Healthcare Institution I. S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk 660123, Russia; roddomgkb20@mail.ru
Kirill I. Mentsik, 6th year student of the Faculty of Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Prof. V. F. Voyno-Yasenskyy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; kmentsik@mail.ru

Поступила/Received 24.03.2023

Поступила после рецензирования/Revised 17.04.2023

Принята в печать/Accepted 20.04.2023

Особенности течения беременности при синдроме гиперстимуляции яичников

И. А. Салов, <https://orcid.org/0000-0003-3438-7859>, salov.I.a@mail.ru

И. А. Аржаева, <https://orcid.org/0000-0002-8903-7525>, inga_arzhaeva@mail.ru

Д. А. Тяпкина, <https://orcid.org/0000-0001-7886-1175>, orchidaceae.2017@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Экстракорпоральное оплодотворение как способ лечения бесплодия имеет достаточно распространенное и опасное осложнение — синдром гиперстимуляции яичников, который может влиять на развитие беременности и ее исход.

Цель работы. Целью исследования было провести анализ влияния синдрома гиперстимуляции яичников на течение беременности. В исследование были включены 123 женщины, находившиеся на стационарном лечении в ГУЗ «СГКБ № 1 им. Ю. Я. Гордеева» в 2021–2022 гг. Пациенток разделили на три группы: основная — 43 женщины с синдромом гиперстимуляции яичников и после экстракорпорального оплодотворения; группа сравнения — 40 женщин без синдрома гиперстимуляции яичников и после экстракорпорального оплодотворения; контрольная группа — 40 женщин, у которых беременность наступила естественным путем. Производились опрос пациенток, оценка влияния беременности на возникновение и развитие синдрома гиперстимуляции яичников, его воздействия на течение беременности и появление ее возможных осложнений.

Результаты. В основной группе число пациенток с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы, поликистозными яичниками, трубно-перитонеальным и эндокринным факторами бесплодия, первичным бесплодием, с повторным экстракорпоральным оплодотворением и повторной беременностью оказалось больше, чем в группе сравнения. В основной группе преобладали работающие пациентки с высшим образованием. У беременных синдром гиперстимуляции яичников чаще всего отмечался в умеренной и легкой форме. Многоплодная беременность способствует возникновению синдрома гиперстимуляции яичников, который может вызвать угрозу прерывания беременности, самопроизвольного аборта, ложных схваток до 37 недель беременности, преждевременного разрыва плодных оболочек, преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. Синдром гиперстимуляции яичников увеличивает вероятность ранних репродуктивных потерь, преждевременных родов, рождения детей со сниженной массой тела и проведения кесарева сечения. Синдром гиперстимуляции яичников чаще развивается у женщин с эндокринным или трубно-перитонеальным факторами бесплодия, с первичным бесплодием, повторной беременностью и повторным экстракорпоральным оплодотворением; у работающих с высшим образованием. Беременность уменьшает вероятность формирования синдрома гиперстимуляции яичников в тяжелой и умеренной форме. Многоплодная беременность способствует формированию синдрома гиперстимуляции яичников, который располагает к возникновению различных осложнений беременности и увеличивает вероятность ранних репродуктивных потерь, преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела и создает показания к кесареву сечению.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, экстракорпоральное оплодотворение, беременность, репродуктивное здоровье, бесплодие.

Для цитирования: Салов И. А., Аржаева И. А., Тяпкина Д. А. Особенности течения беременности при синдроме гиперстимуляции яичников. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 31–38. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.004>

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

Features of the course of pregnancy in ovarian hyperstimulation syndrome

Igor A. Salov, <https://orcid.org/0000-0003-3438-7859>, salov.I.a@mail.ru

Inga A. Arzhaeva, <https://orcid.org/0000-0002-8903-7525>, inga_arzhaeva@mail.ru

Darya A. Tyapkina, <https://orcid.org/0000-0001-7886-1175>, orchidaceae.2017@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Background. In vitro fertilization is a way to treat infertility, but it has a fairly common and dangerous complication — ovarian hyperstimulation syndrome, which can affect the development of pregnancy and its outcome.

Objective. The purpose was to analyze the impact of ovarian hyperstimulation syndrome on the course of pregnancy. The study included 123 women who were hospitalized at the Yu. Ya. Gordeev State Clinical Hospital No. 1 in 2021-2022. The patients were divided into three groups: the main (n = 43) – women with ovarian hyperstimulation syndrome and after in vitro fertilization; comparison group (n = 40) – women without ovarian hyperstimulation syndrome and after in vitro fertilization; and the control group (n = 40) – women who got pregnant naturally. The patient was interviewed, the impact of pregnancy on the occurrence and development of ovarian hyperstimulation syndrome, the impact of ovarian hyperstimulation syndrome on the course of pregnancy, and the presence of possible complications during pregnancy were assessed.

Results. In the main group, the number of patients with inflammatory diseases of the reproductive system, polycystic ovaries, with tubal-peritoneal and endocrine factors of infertility, primary infertility, with repeated in vitro fertilization and repeated pregnancy is greater than in the comparison group. The main group is dominated by working patients with higher education. Pregnant patients are more likely to have moderate to mild ovarian hyperstimulation syndrome than non-pregnant women. Multiple pregnancy contributes to the occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome. Ovarian hyperstimulation syndrome contributes to the development of threatened miscarriage, spontaneous abortion, false contractions up to 37 weeks of gestation, premature rupture of membranes, preeclampsia, placental insufficiency, and fetal growth retardation syndrome. Ovarian hyperstimulation syndrome increases the likelihood of early reproductive losses, preterm birth, low birth weight babies, and the likelihood of a caesarean section. Ovarian hyperstimulation syndrome more often develops in women with endocrine or tubal-peritoneal factors of infertility, with primary infertility, repeated pregnancy and repeated in vitro fertilization; in working patients with higher education. Pregnancy reduces the likelihood of developing severe and moderate ovarian hyperstimulation syndrome. Multiple pregnancy contributes to the formation of ovarian hyperstimulation syndrome. Ovarian hyperstimulation syndrome contributes to various complications of pregnancy and increases the likelihood of early reproductive losses, increases the likelihood of preterm birth and low birth weight, and creates an indication for caesarean section.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, in vitro fertilization, pregnancy, reproductive health, infertility.

For citation: Salov I. A., Arzhaeva I. A., Tyapkina D. A. Features of the course of pregnancy in ovarian hyperstimulation syndrome. Lechaschi Vrach. 2023; 12 (26): 31-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.004>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время растет число бесплодных браков, и для многих женщин экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является единственным способом родить ребенка [1]. ЭКО как наиболее распространенный метод лечения бесплодия обладает высокой эффективностью, которая все же вариабельна в каждом конкретном случае. Однако у данной процедуры есть достаточно опасное и распространенное осложнение – это синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) вследствие воздействия на них больших доз гонадотропинов, который может диагностироваться на достаточно поздних этапах из-за смазанной симптоматической картины [2]. Причем самые тяжелые формы наблюдаются на фоне наступившей беременности.

Частота встречаемости СГЯ колеблется от 0,5% до 22%, что связано с индивидуальными особенностями репродуктивной системы, наличием факторов риска, различием в рецепторной чувствительности к гонадотропинам, использованием широкого спектра схем индукции овуляции и различными дозами хорионического гонадотропина (ХГТ) [3]. Вероятность развития СГЯ зависит от многих факторов риска, который выше у женщин до 35 лет, худощавого телосложения, с недостаточностью гипоталамуса и гипофиза, высоким уровнем антимюллерова гормона, что обусловлено повышенным овариальным резервом, синдромом склерополикистозных яичников в сочетании с гиперандрогенией, повышенной реакцией яичников на стимуляцию (15-20 яйцеклеток), высоким уровнем эстрогена на момент проведения стимуляции (более 1100 нг/л). Также риск развития СГЯ увеличивается при наступлении беременности в результате проведения ЭКО и при наличии СГЯ в анамнезе у пациентки в результате ранее проведенных стимуляций.

Риск развития СГЯ при длинном протоколе и индукции овуляции с помощью ХГТ выше по сравнению с протоколом применения антагонистов и агонистов гонадотропного релизинг-гормона [4-6]. Основное звено патогенеза синдрома гиперстимуляции яичников – высокая концентрация фактора роста эндотелия сосудов, который повышает проницаемость сосудистой стенки, приводя к генерализован-

ным отекам, метаболическим нарушениям, гиповолемии, а в тяжелых случаях – к полиорганной недостаточности. Также данный синдром протекает с повышенным тромбообразованием, что несет угрозу жизни женщины [5, 6]. Поэтому достаточно актуальным является изучение влияния СГЯ на течение беременности.

Целью данной работы было провести анализ влияния СГЯ на течение беременности.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 123 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет), находившиеся на стационарном лечении в ГУЗ «СГКБ № 1 им. Ю. Я. Гордеева» в 2021-2022 гг.

Критерии включения: наличие у пациентки диагноза СГЯ, репродуктивный возраст от 18 до 40 лет, участие пациентки в программе ЭКО и планирование беременности.

Критерии исключения: пациентки моложе 18 и старше 40 лет; наличие декомпенсированных форм экстрагенитальной патологии; отказ от участия в исследовании.

Этические аспекты

Исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, протокол № 01 от 07.09.2021. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось при наличии согласия пациентки на обработку персональных данных, информированного добровольного согласия на виды медицинских вмешательств, включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения медико-санитарной помощи; информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство согласно клиническим протоколам и стандартам оказания медицинской помощи данной категории пациенток.

Группы сравнения

Основную группу составили 43 пациентки с СГЯ (возраст — 32 [29; 34] года), которым проводилась стимуляция большими дозами гонадотропинов и которые участвовали в программе ЭКО. Пациентки в зависимости от тяжести СГЯ были разделены на 3 группы: 1-я группа — с легкой формой СГЯ (32 (74,4%)); 2-я группа — с умеренной формой СГЯ (8 (18,6%)); 3-я группа — с тяжелой формой СГЯ (3 (7%)). Пациентки с критической формой СГЯ в ГУЗ СГКБ № 1 им. Ю. Я. Гордеева не поступали.

Группу сравнения составили 40 пациенток без СГЯ (возраст — 34 [30; 36] года), которым проводилась стимуляция большими дозами гонадотропинов и которые участвовали в программе ЭКО.

Контрольную группу составили 40 пациенток без СГЯ (возраст — 28 [23; 32] года), у которых беременность возникла естественным путем.

Методы обследования

Алгоритм клинико-лабораторного обследования больных был следующим. При поступлении в стационар производился опрос пациентки, уточнялся возраст женщины на момент госпитализации, анамнестические данные (наличие гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии, генеза бесплодия, наличие беременностей и участие в программе ЭКО ранее). Оценивались индекс массы тела (ИМТ), производственные вредности, влияние беременно-

сти на возникновение и развитие СГЯ, воздействие СГЯ на течение беременности, наличие ее возможных осложнений, а также учитывался факт многоплодной беременности.

Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Изучаемые признаки представлены в виде средней и ошибки среднего арифметического ($M \pm SD$) в случае нормального их распределения и в виде интерквартильного интервала ($Me [Q25; Q75]$), если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты (% от общего числа наблюдений). С целью уточнения нормальности распределения был использован критерий Шапиро — Уилка. Все изучаемые и описываемые в данной работе параметры имели распределение, близкое к нормальному. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента. При сравнении качественных признаков в несвязанных группах использовался метод кросс-табуляции с применением критерия Пирсона χ^2 . За критический уровень значимости в исследовании принимали $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что возраст пациенток основной группы составил 32 [29; 34]

Характер генитальной патологии пациенток [таблица составлена авторами] / The nature of the genital pathology of patients [table compiled by the authors]

Таблица 1

Генитальная патология		Основная группа (n = 43)	Группа сравнения (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)	p
Патология шейки матки и влагалища	Эрозия шейки матки, абс. (%)	35/43 (81,4%)	23/40 (57,5%)	15/40 (37,5%)	$p_1 = 0,018$ $p_2 = 0,001$
	Кольпит и бактериальный вагиноз, абс. (%)	20/43 (46,5%)	13/40 (32,5%)	5/40 (12,5%)	$p_1 = 0,042$ $p_2 = 0,009$
Патология придатков матки	Хронический сальпингоофорит, абс. (%)	30/43 (69,8%)	17/40 (42,5%)	5/40 (12,5%)	$p_1 = 0,013$ $p_2 = 0,001$
	Поликистозные яичники, абс. (%)	16/43 (37,2%)	6/40 (15%)	4/40 (10%)	$p_1 = 0,022$ $p_2 = 0,004$
	Тубэктомия в анамнезе по поводу пиосальпинкса или эктопической беременности, абс. (%)	5/43 (11,6%)	3/40 (7,5%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,525$ $p_2 = 0,109$
	Резекция яичников в анамнезе, абс. (%)	4/43 (9,3%)	3/40 (7,5%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,768$ $p_2 = 0,194$
	Спаечная непроходимость маточных труб, абс. (%)	15/43 (35,9%)	6/40 (15%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,038$ $p_2 = 0,001$
Патология матки	Каутеризация яичников, абс. (%)	1/43 (2,3%)	2/40 (5%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,515$ $p_2 = 0,332$
	Миома матки, абс. (%)	6/43 (14%)	4/40 (10%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,581$ $p_2 = 0,015$
	Полип эндометрия, абс. (%)	9/43 (20,9%)	3/40 (7,5%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,083$ $p_2 = 0,003$
	Удаление перегородки полости матки, абс. (%)	1/43 (2,3%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,332$ $p_2 = 0,332$
	Аденомиоз, абс. (%)	8/43 (18,6%)	6/40 (15%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,662$ $p_2 = 0,005$
Нарушение овариально-менструального цикла, абс. (%)		36/43 (83,7%)	24/40 (60%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,001$
Не выявлена генитальная патология, абс. (%)		0/43 (0%)	0/40 (%)	15/40 (37,5%)	$p_1 = 1,000$ $p_2 = 0,001$

Примечание. p_1 — рассчитано по отношению показателей основной группы к показателям пациенток группы сравнения; p_2 — по отношению показателей основной группы к показателям пациенток контрольной группы. Различия значимы при $p < 0,05$.

года и варьировал от 25 до 40 лет. Причем преобладали более молодые пациентки от 25 до 32 лет — 31 (72,1%). Возраст пациенток группы сравнения составил 34 [30; 36] года (преимущественно от 33 до 38 лет — 21 (52,5%)). Возраст пациенток контрольной группы соответствовал 28 [23; 32] годам, большая часть женщин была в возрасте от 25 до 32 лет — 25 (62,5%). То есть СГЯ возникал чаще у более молодых пациенток (25-32 года) основной группы, различия статистически значимы, в отличие от группы сравнения ($p < 0,05$).

ИМТ пациенток основной группы составил 27 [25,2; 29] кг/м², что свидетельствует об избыточной массе тела. У пациенток из группы сравнения ИМТ составил 29 [24; 32], что также соответствует предожирению. А вот у беременных контрольной группы

наблюдалась нормальная масса тела — 23 [20; 26,5]. Отмечается зависимость между избыточной массой тела и использованием вспомогательных репродуктивных технологий для зачатия, однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Анализ исходного состояния репродуктивной системы является обязательным фактором в прогнозировании СГЯ. Характер генитальной патологии отражен в табл. 1.

В основной группе количество пациенток с эрозией шейки матки, кольпитом, бактериальным вагинозом, хроническим сальпингоофоритом, поликистозными яичниками, нарушениями овариально-менструального цикла и со спаечной непроходимостью маточных труб больше, чем в группе сравнения, что статистически значимо ($p = 0,018$, $p = 0,042$,

Генез бесплодия [таблица составлена авторами] / Genesis of infertility [table compiled by the authors]				Таблица 2
Генез бесплодия		Основная группа (n = 43)	Группа сравнения (n = 40)	p
Женский фактор бесплодия	Трубно-перитонеальный фактор бесплодия, абс. (%)	17/43 (39,5%)	6/40 (15,0%)	$p = 0,013$
	Эндокринный фактор бесплодия, абс. (%)	9/43 (20,9%)	2/40 (5,0%)	$p = 0,033$
	Бесплодие маточного генеза, абс. (%)	6/43 (14,0%)	15/40 (37,5%)	$p = 0,014$
	Другие формы женского бесплодия, абс. (%)	11/43 (25,6%)	14/40 (35%)	$p = 0,351$
Мужской фактор бесплодия, абс. (%)		4/43 (9,3%)	3/40 (7,5%)	$p = 0,768$
Суррогатное материнство, абс. (%)		1/43 (2,3%)	0/40 (0%)	$p = 0,332$
Примечание. p рассчитано по отношению к показателям пациенток группы сравнения. Различия значимы при $p < 0,05$.				

Характер экстрагенитальной патологии [таблица составлена авторами] / The nature of extragenital pathology [table compiled by the authors]					Таблица 3
Экстрагенитальная патология		Основная группа (n = 43)	Группа сравнения (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)	p
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Варикозная болезнь нижних конечностей, абс. (%)	2/43 (4,7%)	1/40 (2,5%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,600$ $p_2 = 0,168$
	Артериальная гипертензия, абс. (%)	3/43 (7%)	4/40 (10%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,621$ $p_2 = 0,342$
	Веgetососудистая дистония, абс. (%)	2/43 (4,7%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,168$ $p_2 = 0,168$
	Врожденный порок сердца (открытый аортальный проток в состоянии после оперативного лечения), абс. (%)	1/43 (2,3%)	0/40 (0%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,332$ $p_2 = 0,959$
Заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, вне обострения), абс. (%)		4/43 (9,3%)	5/40 (12,5%)	2/40 (5%)	$p_1 = 0,640$ $p_2 = 0,450$
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический панкреатит, холецистит, гастрит, эзофагит, дуоденит, колонитоз), абс. (%)		5/43 (11,6%)	3/40 (7,5%)	4/40 (10%)	$p_1 = 0,525$ $p_2 = 0,812$
Заболевания щитовидной железы (многоузловой зоб, гипотериоз), абс. (%)		15/43 (34,9%)	6/40 (15%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,038$ $p_2 = 0,001$
Заболевания органов зрения, абс. (%)		8/43 (18,6%)	10/40 (25%)	7/40 (17,5%)	$p_1 = 0,480$ $p_2 = 0,897$
Железодефицитная анемия, абс. (%)		10/43 (23,3%)	12/40 (30%)	5/40 (12,5%)	$p_1 = 0,487$ $p_2 = 0,204$
Перенесенный гепатит А в анамнезе, абс. (%)		2/43 (4,7%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,168$ $p_2 = 0,168$
Фиброаденома молочной железы, состояние после оперативного лечения, абс. (%)		1/43 (2,3%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,332$ $p_2 = 0,332$
Паразитарные инфекции в анамнезе, абс. (%)		1/43 (2,3%)	0/40 (0%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,332$ $p_2 = 0,959$
Отсутствие соматических заболеваний, абс. (%)		12/43 (27,9%)	20/40 (50%)	28/40 (70%)	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$
Примечание. p_1 — рассчитано по отношению показателей основной группы к показателям пациенток группы сравнения; p_2 — по отношению показателей основной группы к показателям пациенток контрольной группы. Различия значимы при $p < 0,05$.					

Таблица 4

Производственные вредности [таблица составлена авторами] / Industrial hazards [table compiled by the authors]

Производственные вредности		Основная группа (n = 43)	Группа сравнения (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)	p
Социальное положение	Работающие женщины, абс. (%)	32/43 (74,4%)	21/40 (52,5%)	20/40 (50%)	$p_1 = 0,038$ $p_2 = 0,022$
	Неработающие женщины, абс. (%)	11/43 (25,6%)	19/40 (47,5%)	20/40 (50%)	
Уровень образования	Высшее образование, абс. (%)	35/43 (81,4%)	25/40 (62,5%)	23/40 (57,5%)	$p_1 = 0,036$ $p_2 = 0,011$
	Среднее образование, абс. (%)	8/43 (18,6%)	15/40 (37,5%)	17/40 (42,5%)	
Место жительства	Городские жительницы, абс. (%)	40/43 (93%)	38/43 (95%)	36/43 (90%)	$p_1 = 0,706$ $p_2 = 0,621$
	Жительницы Саратовской области, абс. (%)	3/43 (7%)	2/40 (5%)	4/40 (10%)	

Примечание. p_1 — рассчитано по отношению показателей основной группы к показателям пациенток группы сравнения; p_2 — по отношению показателей основной группы к показателям пациенток контрольной группы. Различия значимы при $p < 0,05$.

Таблица 5

Степень тяжести СГЯ в основной группе в зависимости от наличия или отсутствия беременности [таблица составлена авторами] / The severity of OHSS in the main group depending on the presence or absence of pregnancy [table compiled by the authors]

Степень тяжести СГЯ	Основная группа (n = 43)		p
	Небеременные женщины, абс. (%)	Беременные женщины, абс. (%)	
Всего	10/43 (23,3%)	33/43 (76,7%)	$p = 0,001$
Легкая форма СГЯ	7/10 (70%)	10/33 (30,3%)	$p = 0,025$
Умеренная форма СГЯ	2/10 (20%)	19/33 (57,6%)	$p = 0,038$
Тяжелая форма СГЯ	1/10 (10%)	4/33 (12,1%)	$p = 0,855$

Примечание. p — рассчитано по отношению показателей небеременных пациенток к показателям беременных пациенток. Различия значимы при $p < 0,05$.

$p = 0,013$, $p = 0,022$, $p = 0,016$, $p = 0,038$ соответственно). Также у пациенток с СГЯ чаще встречаются: миома матки, полип эндометрия и аденомиоз. Однако различия статистически значимы только при сравнении с контрольной группой ($p = 0,015$, $p = 0,003$, $p = 0,005$ соответственно). Наличие других генитальных патологий статистически значимо не отличается от группы сравнения.

При оценке генеза бесплодия установлено, что у пациенток основной группы трубно-перитонеальный и эндокринный факторы бесплодия встречаются чаще, чем у пациенток группы сравнения, различия статистически значимы ($p = 0,013$ и $p = 0,033$ соответственно), что отражено в табл. 2.

Бесплодие маточного генеза чаще встречается у пациенток группы сравнения, что статистически значимо ($p = 0,014$). Другие формы женского бесплодия и мужской фактор бесплодия встречаются в основной группе и группе сравнения почти с одинаковой частотой, различия статистически не значимы ($p > 0,05$), причем у 24 (63,2%) женщин основной группы наблюдалось первичное бесплодие, у 14 (36,8%) — вторичное. В группе сравнения первичное бесплодие было отмечено у 13 (32,5%), у остальных женщин — вторичное. Различия статистически значимы ($p = 0,033$).

В основной группе первобеременные пациентки составили 6 (14,0%), в группе сравнения — 14 (35%), а в контрольной группе — 15 (37,5%). Различия статистически значимы при срав-

нении показателей основной группы с группой сравнения и контрольной группой ($p = 0,026$ и $p = 0,014$ соответственно).

Повторное ЭКО в основной группе выполнялось 30 (69,8%) женщинам, а в группе сравнения — 13 (32,5%), различия статистически значимы ($p = 0,001$).

Характеристика пациенток по наличию или отсутствию экстрагенитальной патологии представлена в табл. 3.

Пациентки всех трех групп сопоставимы по экстрагенитальной патологии, однако наличие заболеваний щитовидной железы статистически значимо выше в основной группе по отношению к показателям группы сравнения ($p = 0,038$). Также число пациенток без соматических заболеваний в основной группе ниже, чем в группе сравнения и основной группе ($p = 0,001$ при сравнении показателей основной группы с показателями группы сравнения).

В табл. 4 отражены производственные вредности у женщин. В основной группе преобладают работающие пациентки с высшим образованием, причем различия статистически значимы при сопоставлении с группой сравнения ($p = 0,038$; $p = 0,036$ соответственно). А вот по месту жительства пациентки всех трех групп были сопоставимы, различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

В ходе оценки влияния беременности на возникновение и развитие СГЯ женщины всех трех групп были разделены на подгруппы в зависимости от наличия прогрессирующей беременности. Так, в основной группе пациенток, у которых не возникла беременность (неудачная попытка ЭКО), было 10 (23,3%); у которых возникла беременность — 33 (76,7%). В группе сравнения беременных женщин было 32 (80%), а небеременных — 8 (20%). В контрольной группе были только беременные пациентки.

В основной группе обе вышеупомянутые подгруппы были разделены в зависимости от степени тяжести СГЯ, что отражено в табл. 5.

Отмечается зависимость между наличием беременности и тяжестью СГЯ. Так, у беременных пациенток СГЯ чаще отмечается в умеренной и легкой форме по сравнению с небеременными. Различия статистически значимы при сравнении беременных и небеременных пациенток с легкой и умеренной формами ($p = 0,025$ и $p = 0,038$ соответственно).

В нашем исследовании отмечено, что в основной группе многоплодная беременность возникла у 18 (41,9%) пациенток, из которых 2 (11,1%) женщины вынашивали дихориальную тройню, а 16 (88,9%) пациенток — диамниотическую дихориальную двойню. В группе сравнения многоплодная беременность возникла у 8 (20%) пациенток, что статистически значимо по сравнению с основной группой ($p = 0,032$).

Таблица 6

Влияние СГЯ на возникновение и течение беременности [таблица составлена авторами] / Impact of OHSS on the onset and course of pregnancy [table compiled by the authors]

Патология возникновения и течения беременности		Основная группа (n = 33)	Группа сравнения (n = 32)	Контрольная группа (n = 40)	p
Пациентки с пролонгированной беременностью	Угроза прерывания беременности, абс. (%)	6/33 (18,2%)	20/32 (62,5%)	35/40 (87,5%)	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$
	Начавшийся самопроизвольный аборт, абс. (%)	13/33 (39,4%)	4/32 (12,5%)	3/40 (7,5%)	$p_1 = 0,014$ $p_2 = 0,002$
	Ложные схватки до 37 недель беременности и преждевременный разрыв плодных оболочек, абс. (%)	3/33 (9,1%)	4/32 (12,5%)	2/40 (5%)	$p_1 = 0,658$ $p_2 = 0,492$
	Рецидивирующие угроза прерывания, ложные схватки или начавшийся самопроизвольный аборт, абс. (%)	15/33 (45,5%)	6/32 (18,8%)	3/40 (7,5%)	$p_1 = 0,022$ $p_2 = 0,001$
	Рвота беременных, абс. (%)	10/33 (30,3%)	6/32 (18,8%)	4/40 (10%)	$p_1 = 0,280$ $p_2 = 0,029$
	ИЦН, абс. (%)	7/33 (21,2%)	5/32 (15,6%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,562$ $p_2 = 0,011$
	ПЭ, ФПН, СЗРП, абс. (%)	10/33 (30,3%)	3/32 (9,4%)	1/40 (2,5%)	$p_1 = 0,035$ $p_2 = 0,001$
Пациентки с прервавшейся беременностью	Самопроизвольный аборт, абс. (%)	4/33 (12,1%)	1/32 (3,1%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,174$ $p_2 = 0,024$
	Несостоявшийся аборт, абс. (%)	5/33 (15,2%)	2/32 (6,3%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,248$ $p_2 = 0,011$
	Эктопическая беременность, абс. (%)	2/33 (6,1%)	1/32 (3,1%)	0/40 (0%)	$p_1 = 0,573$ $p_2 = 0,115$

Примечание. p_1 — рассчитано по отношению показателей основной группы к показателям пациенток группы сравнения; p_2 — по отношению показателей основной группы к показателям пациенток контрольной группы. Различия значимы при $p < 0,05$.

В контрольной группе многоплодная беременность возникла у 1 (2,5%) женщины, различия статистически значимы по сравнению с основной группой ($p = 0,001$).

Влияние СГЯ на возникновение и течение беременности отражено в табл. 6.

Установлено, что у пациенток основной группы с развивающейся беременностью преобладал диагноз «начавшийся самопроизвольный аборт», различия статистически значимы по отношению к показателям группы сравнения и контрольной группы ($p = 0,014$ и $p = 0,002$ соответственно). А у пациенток группы сравнения и контрольной группы — угроза прерывания беременности, различия статистически значимы при сравнении с основной группой ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Случаи рецидивирующих угроз прерывания, ложных схваток или начавшихся самопроизвольных абортов чаще отмечались у пациенток основной группы, чем у женщин группы сравнения и контрольной группы, различия статистически значимы ($p = 0,022$ и $p = 0,001$ соответственно). Ложные схватки до 37 недель беременности и преждевременный разрыв плодных оболочек встречались с одинаковой частотой во всех трех группах, различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Рвота беременных и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) чаще отмечались у пациенток основной группы, однако различия при сравнении с группой сравнения и контрольной группой статистически не значимы ($p > 0,05$). Пациенток с ПЭ, ФПН, СЗРП в основной группе статистически значимо больше, чем в группе сравнения и контрольной группе ($p = 0,035$ и $p = 0,001$ соответственно).

Отмечается преобладание пациенток (11 (33,3%)) основной группы, у которых беременность прервалась (самопроизвольный и несостоявшийся аборт, эктопическая беременность)

над пациентками группы сравнения (4 (12,5%)) и контрольной группы (0 (0%)), причем различия статистически значимы ($p = 0,047$ и $p = 0,001$ соответственно).

В основной группе во время госпитализации были выполнены следующие оперативные вмешательства: лапароцентез (2 (4,7%)), диагностическая лапароскопия (4 (9,3%)), которая проводилась из-за неэффективности консервативной терапии или в целях уточнения диагноза, вакуум-аспирация плодного яйца при самопроизвольном или несостоявшемся аборте

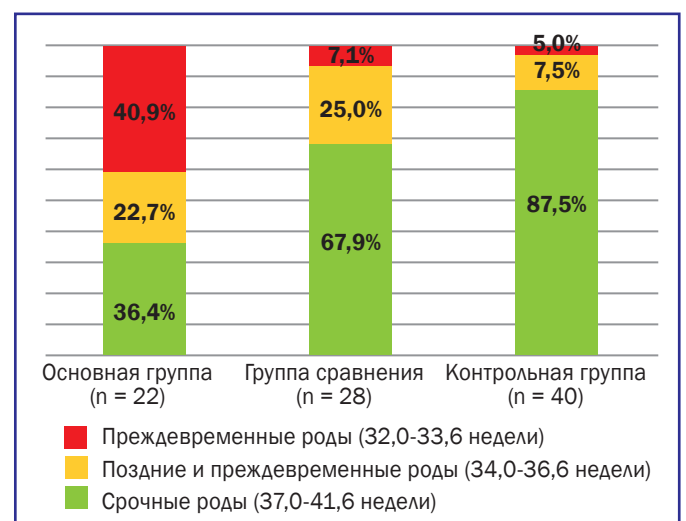


Рис. 1. Сроки родов пациенток [составлено авторами] / Timing of delivery of patients [compiled by the authors]

(9 (20,9%)), сальпингэктомия при эктопической беременности (2 (4,7%)).

Сроки родов пациенток всех трех групп отражены на рис. 1.

Преждевременные роды (ранее 37 недель) чаще отмечаются в основной группе, что статистически значимо по отношению к группе сравнения и контрольной группе ($p = 0,027$ и $p = 0,001$ соответственно).

Причем преждевременный разрыв плодных оболочек наблюдался у 3 (13,6%) пациенток основной группы, у 3 (10,7%) — группы сравнения и у 1 (2,5%) — контрольной группы. Различия статистически не значимы ($p = 0,753$ и $p = 0,088$ соответственно).

Родоразрешение путем операции кесарева сечения осуществлялось у 22 (84,6%) пациенток основной группы, роды через естественные родовые пути — у 4 (15,4%). В группе сравнения оперативное родоразрешение было у 10 (41,7%) женщин, а в контрольной группе — у 2 (5%). Различия статистически значимы ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно).

Оценивалась также масса тела новорожденных, что отражено на рис. 2. Новорожденные со сниженной массой тела (менее 2500 г) преобладали в основной группе, что статистически значимо по отношению к показателям группы сравнения и контрольной группы ($p = 0,006$ и $p = 0,001$ соответственно).

Обсуждение

СГЯ чаще встречается у более молодых женщин, что подтверждается данными литературы и нашего исследования [7-9]. В нашем исследовании трубно-перитонеальный и эндокринный факторы бесплодия преобладали у пациенток с СГЯ. Данный факт был отмечен и другими авторами [7]. В литературе, как и в нашей работе, показано, что поликистозные яичники способствуют формированию СГЯ [9].

Неблагоприятный исход I триместра как среди одноплодных, так и многоплодных беременностей в 2,3 раза чаще наблюдался в группе пациенток с СГЯ по сравнению с группой пациенток без данного синдрома [7]. В другом исследовании ранние плодовые потери наблюдались у пациенток с СГЯ в 3 раза чаще, чем у пациенток без СГЯ [8]. В нашем же исследовании подобные репродуктивные потери в I триместре отмечались в 2,7 раза чаще у пациенток основной группы, чем у пациенток группы сравнения.

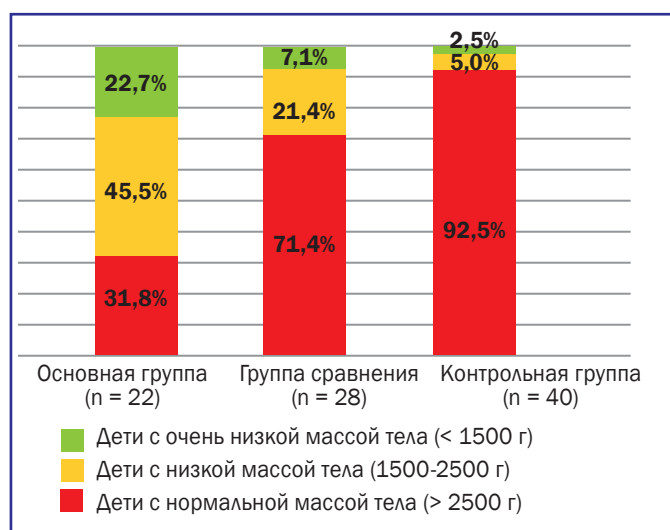


Рис. 2. Масса тела новорожденных [составлено авторами] / Body weight of newborns [compiled by the authors]

Т. Т. Сароян установила следующие ведущие осложнения в I и II триместре беременности: угрожающий аборт (38,2%) и ИЦН (25,5%) [7]. В другом исследовании было установлено, что угроза прерывания беременности встречалась у всех пациенток (100%), а ИЦН — в 18,3% случаев [9]. Также в исследовании 2012 г. показано, что самопроизвольные абортс наблюдались у 26,9% пациенток с СГЯ [10]. В нашем исследовании ведущими были начавшийся самопроизвольный аборт (39,4%), ИЦН (21,2%), угроза прерывания беременности (18,2%).

В III триместре Т. Т. Сароян выделила следующие осложнения: ФПН (29%), при этом с СЗРП — у 16%, хроническая гипоксия плода — у 16% и ПЭ — у 12%. В другом исследовании ПЭ наблюдалась у 27,9% пациенток с СГЯ [9]. В нашем исследовании пациенток с ФПН, СЗРП и ПЭ было 30,3%, что сопоставимо с данными литературы [7].

У пациенток с СГЯ наблюдались преждевременные роды в 22,9% случаев [7], в нашем исследовании — у 63,6%. В других исследованиях преждевременные роды были у 27,3% пациенток [9] и у 38,5% пациенток [10]. В исследовании, проведенном в 2022 г., установлено, что связь между СГЯ и неблагоприятным исходом беременности была в основном ассоциирована с более высоким риском преждевременных родов, в то время как другие осложнения беременности не влияли на перинатальные потери [11].

Дети с низкой и очень низкой массой тела составили 41,7%, в нашем исследовании — 68,2% [9]. В других исследованиях дети с массой тела ниже нормы составили 26,9% [10] и 74,1% [12].

Согласно данным литературы, частота родоразрешения путем кесарева сечения составляет 63,6-76,1%, что обусловлено отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, осложненным течением беременности [9]. Другие авторы отметили, что кесарево сечение проводили 73,8% женщин [10]. По нашим данным частота кесарева сечения в основной группе составила 84,6%.

В различных исследованиях отмечается различная частота встречаемости тех или иных перинатальных осложнений и исходов. В нашем исследовании наблюдается более тяжелое течение беременности, что, возможно, связано с выявленными факторами риска, профессиональной деятельностью, проведенными оперативными вмешательствами во время настоящей беременности, характером генитальной и экстрагенитальной патологии.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что СГЯ чаще развивается у молодых женщин с эрозией шейки матки, кольпитом, бактериальным вагинозом, хроническим сальпингоофоритом, поликистозными яичниками, нарушениями овариально-менструального цикла и со спаечной непроходимостью маточных труб. Также СГЯ чаще наблюдается у женщин с эндокринным или трубно-перитонеальным факторами бесплодия, с первичным бесплодием, повторной беременностью и повторным ЭКО. Также СГЯ чаще развивается у работающих женщин с высшим образованием, что, возможно, связано с психоэмоциональным перенапряжением, ненормированным рабочим днем, недосыпанием, нарушениями режима питания и т. п.

Беременность уменьшает вероятность формирования СГЯ в тяжелой и умеренной форме, то есть СГЯ в легкой форме отмечается чаще у беременных женщин, чем у небеременных. Многоплодная беременность способствует формированию СГЯ.

СГЯ способствует возникновению начавшегося самопроизвольного аборта; рецидивирующих угроз прерывания, ложных схваток или начавшихся самопроизвольных абортов; а также ПЭ, ФПН, СЗРП. СГЯ увеличивает вероятность ранних репродуктивных потерь, преждевременных родов и рождения недоношенного ребенка с низкой массой тела, создает показания к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения.

Высокий риск развития гестационных осложнений диктует необходимость поиска методов профилактики СГЯ. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Васильева Т. С., Перегонцева Н. В. Показатели рождаемости и новые репродуктивные технологии в практике здравоохранения на муниципальном уровне. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016; 15 (2): 36-39. [Vasilyeva T. S., Peregonceva N. V. The birth rate and new reproductive technologies in healthcare practice at the municipal level. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2016; 15 (2): 36-39. (In Russ.)]
2. Blumenfeld Z. The Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Vitam Horm. 2018; 107: 423-451. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.01.018.
3. Nasti C. O., Teixeira D. M., Moroni R. M., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45 (4): 377-393. DOI: 10.1002/uog.14684.
4. Алехина А. Г., Петров Ю. А., Блесманович А. Е. Синдром гиперстимуляции яичников в реалиях нашего времени. Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20 (4): 22-26. [Alekhina A. G., Petrov Yu. A., Blesmanovich A. E. Ovarian hyperstimulation syndrome in the realities of our time. Zhurnal nauchny'x statej. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2018; 20 (4): 22-26. (In Russ.)]
5. Ермоленко К. С., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. Контролируемая гиперстимуляция в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ановуляторным бесплодием: чем меньше, тем лучше? Доктор.Ру. 2017; 9: 69-73. [Ermolenko K. S., Radzinsky V. E., Khamoshina M. B. Controlled ovarian hyperstimulation in patients with anovulatory infertility participating in in vitro fertilization programs: the less the better? Doctor.Ru. 2017; 9: 69-73. (In Russ.)]
6. Петров Ю. А., Алехина А. Г., Блесманович А. Е. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения. Главный врач юга России. 2019; 2 (66): 41-44. [Petrov Yu. A., Alekhina A. G., Blesmanovich A. E. Ovarian hyperstimulation syndrome in the program of the extracorporal fertilization. Chief physician of the South of Russia. 2019; 2 (66): 41-44. (In Russ.)]
7. Сароян Т. Т. Особенности течения беременности у женщин с тяжелой формой синдрома гиперстимуляции яичников: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с. [Saroyan T. T. Features of the course of pregnancy in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome: Avtoref. dis... kand. med. nauk. M., 2009. 24 p. (In Russ.)]
8. Щербакова Л. Н., Панина О. Б. Репродуктивные потери в ранние сроки беременности у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников в цикле ЭКО. Вестник РУДН, серия Медицина. 2009; 7: 131-136. [Shherbakova L. N., Panina O. B. Reproductive losses in early pregnancy in patients with ovarian hyperstimulation syndrome in the IVF cycle. Vestnik RUDN, seriya Medicina. 2009; 7: 131-136. (In Russ.)]

9. Щербакова Л. Н. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения. Клиническое течение и репродуктивные потери: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2010. 23 с. [Shherbakova L. N. Ovarian hyperstimulation syndrome in the in vitro fertilization program. Clinical course and reproductive losses: Avtoref. dis... kand. med. nauk. M., 2010. 23 p. (In Russ.)]
10. Serdyńska-Szuster M., Jedrzejczak P., Ożegowska K., et al. Wyniki położnicze u kobiet zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego powikłanego zespołem hiperstymulacji jajników [Perinatal outcome among women undergoing in vitro fertilization procedures complicated by ovarian hyperstimulation syndrome. Ginekol Pol. 2012; 83 (2): 104-110.
11. Buca D., D'Antonio F., Liberati M., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and adverse pregnancy outcome. Minerva Obstet Gynecol. 2022; 74 (2): 178-185. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04806-5.
12. Schirmer D. A., Kulkarni A. D., Zhang Y., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes. Fertil Steril. 2020. 114 (3): 567-578. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.004.

Сведения об авторах:

Салов Игорь Аркадьевич, д.м.н., заслуженный врач России, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; salov.I.a@mail.ru

Аржаева Инга Аркадьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; inga_arzhaeva@mail.ru

Тяпкина Дарья Андреевна, студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; orchidaceae.2017@yandex.ru

Information about the authors:

Igor A. Salov, Dr. of Sci. (Med.), Honored Doctor of Russia, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; salov.I.a@mail.ru

Inga A. Arzhaeva, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; inga_arzhaeva@mail.ru

Darya A. Tyapkina, student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 B. Kazachya str., Saratov, 410012, Russia; orchidaceae.2017@yandex.ru

Поступила/Received 25.07.2022

Поступила после рецензирования/Revised 01.10.2023

Принята в печать/Accepted 07.11.2023

<https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.005>

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

Влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации на биоценоз половых путей пациенток с повторным кесаревым сечением

З. А. Товсултанова, <https://orcid.org/0000-0003-3166-3280>, detalleyrand@mail.ru

С. С. Нурмагомедова, <https://orcid.org/0000-0003-4536-6973>, saidanurmagomedova@mail.ru

Ш. Ш. Раджабова, <https://orcid.org/0000-0002-3781-0467>, rsharipat@inbox.ru

П. М. Омарова, <https://orcid.org/0000-0002-3208-8639>, p.omarova2010@mail.ru

О. Х. Мусаев, <https://orcid.org/0000-001-9525-8925>, Kaleria.05ru@icloud.com

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

Резюме

Цель работы. В работе представлены результаты исследования влияния низкочастотной ультразвуковой кавитации на биоценоз половых путей пациенток с повторным кесаревым сечением.

Результаты. Показано, что увеличение частоты абдоминального родоразрешения привело к трудностям планирования следующей беременности в связи с несостоятельностью рубца на матке после предшествующего кесарева сечения. Одной из основных причин формирования неполноценного рубца на матке были и остаются раневая инфекция и послеродовой эндометрит, которые развиваются в 10–20% случаев. Трудности медикаментозного лечения эндометрита объясняются не только устойчивостью микроорганизмов к лекарственным средствам, но и сложностью создания и длительного сохранения терапевтической концентрации этих средств в очаге воспаления. Поэтому актуальным является поиск новых нетрадиционных путей введения медикаментозных препаратов в очаг поражения. Применение ультразвуковой кавитации в послеоперационном периоде не только снижает колонизацию родовых путей условно-патогенной и патогенной флорой, но и увеличивает заселенность половых путей лактофлорой, что обеспечивает гладкое течение послеоперационного периода и более благоприятные условия для репарации рубца. Всем пациенткам до и после лечения проведено комплексное качественное определение вида микроорганизма и количественная оценка всех клинически значимых инфекций урогенитального тракта на основании метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Применение ультразвуковой кавитации в послеоперационном периоде не только снижает количество патогенной и условно-патогенной микрофлоры, но и увеличивает заселенность половых путей лактофлорой, что обеспечивает благоприятное течение послеоперационного периода и более благоприятные условия для репарации рубца. Положительное влияние ультразвука на процесс очищения раны связано с разрушением во время кавитации клеточных элементов раневого отделяемого и выделением лизосомальных энзимов, хемотаксических факторов, бактерицидных катионных белков, биогенных стимуляторов. Эти факторы приводят к фрагментации и отслоению некротического слоя, усиливают протеолитическую активность экссудата, способствуют увеличению числа фагоцитарных нейтрофилов, стимулируют фагоцитарную активность лейкоцитов крови и их антибактериальное действие, что ускоряет процесс регенерации.

Ключевые слова: кесарево сечение, несостоятельность послеоперационного рубца, метроэндометрит, биоценоз родовых путей, ультразвуковая кавитация.

Для цитирования: Товсултанова З. А., Нурмагомедова С. С., Раджабова Ш. Ш., Омарова П. М., Мусаев О. Х. Влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации на биоценоз половых путей пациенток с повторным кесаревым сечением. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 39–44. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.005>

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

Influence of low-frequency ultrasonic cavitation on the genital biocenosis of patients with repeated cesarean section

Zarema A. Tovsultanova, <https://orcid.org/0000-0003-3166-3280>, detalleyrand@mail.ru

Siyadat S. Nurmagomedova, <https://orcid.org/0000-0003-4536-6973>, saidanurmagomedova@mail.ru

Sharipat Sh. Radzhabova, <https://orcid.org/0000-0002-3781-0467>, rsharipat@inbox.ru

Patimat M. Omarova, <https://orcid.org/0000-0002-3208-8639>, p.omarova2010@mail.ru

Omar Kh. Musayev, <https://orcid.org/0000-001-9525-8925>, Kaleria.05ru@icloud.com

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

Abstract

Objective. The paper presents the results of a study of the effect of low-frequency ultrasonic cavitation on the biocenosis of the genital tract of patients with repeated caesarean section.

Results. It has been shown that an increase in the frequency of abdominal delivery has led to difficulties in planning the next pregnancy due to the failure of the uterine scar after a previous cesarean section. One of the main reasons for the formation of an inferior scar on the uterus was and remains a wound infection and postpartum endomyometritis, which develop in 10-20%. The difficulties of medical treatment of endometritis are explained not only by the resistance of microorganisms to drugs, but also by the difficulty of creating and maintaining a therapeutic concentration of these drugs in the focus of inflammation for a long time. Therefore, the search for new non-traditional ways of introducing drugs into the lesion is relevant. The use of ultrasonic cavitation in the postoperative period not only reduces the colonization of the birth canal by conditionally pathogenic and pathogenic flora, but also increases the colonization of the genital tract with lactoflora, which ensures a smooth postoperative period and more favorable conditions for scar repair. All patients before and after treatment underwent a comprehensive qualitative determination of the type of microorganism and a quantitative assessment of all clinically significant infections of the urogenital tract based on the polymerase chain reaction method in real time. The use of ultrasonic cavitation in the postoperative period not only reduces the amount of pathogenic and opportunistic microflora, but also increases the population of the genital tract with lactoflora, which ensures a favorable postoperative period and more favorable conditions for scar repair. The positive effect of ultrasound on the process of wound cleansing is associated with the destruction during cavitation of the cellular elements of the wound discharge and the release of lysosomal enzymes, chemotactic factors, bactericidal cationic proteins, and biogenic stimulants. These factors lead to fragmentation and exfoliation of the necrotic layer, enhance the proteolytic activity of the exudate, increase the number of phagocytic neutrophils, stimulate the phagocytic activity of blood leukocytes and their antibacterial action, which accelerates the regeneration process.

Keywords: caesarean section, failure of the postoperative scar, metroendometritis, biocenosis of the birth canal, ultrasonic cavitation.

For citation: Tovsultanova Z. A., Nurmamedova S. S., Radzhabova Sh. Sh., Omarova P. M., Musaev O. Kh. The influence of low-frequency ultrasonic cavitation on the biocenosis of the genital tract of patients with repeated caesarean section. *Lechaschi Vrach*. 2023; 12 (26): 39-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.005>

Conflict of interests. Not declared.

Возросшая в последние годы частота кесарева сечения как в Российской Федерации, так и в мире создает новую проблему — ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке. Последний в структуре показаний к кесареву сечению во многих странах занимает первое место. У пациенток с рубцом на матке после предшествующего кесарева сечения значительно повышается риск осложнений при последующих операциях. Так, предлежание плаценты после первой операции встречается в 15 раз чаще, а после третьей операции — уже в 3 раза чаще, чем после первой [2, 4]. Риск врастания плаценты при повторных операциях кесарева сечения возрастает в 16,7 раза, а риск гистерэктомии — более чем в 70 раз.

По России частота операции в среднем составляет 17%, а в перинатальных центрах достигает 40,3-50% [1, 3]. В связи с увеличением частоты абдоминального родоразрешения в последние годы акушеры-гинекологи все чаще сталкиваются с проблемой несостоятельности рубца на матке и с трудностями планирования следующей беременности. Одной из основных причин формирования неполноценного рубца на матке были и остаются раневая инфекция и послеродовой эндометрит, которые развиваются в 10-20% случаев. При отсутствии адекватной профилактики и лечения эндометрит может привести к генерализации инфекции или формированию неполноценного рубца на матке [2].

Частая смена все большего количества антибактериальных препаратов новых поколений ведет к развитию антибиоти-

корезистентности условно-патогенных микроорганизмов к фармакотерапии, длительным срокам терапии и ее высокой стоимости. Трудности медикаментозного лечения эндометрита объясняются не только устойчивостью микроорганизмов к лекарственным средствам, но и сложностью создания и длительного сохранения терапевтической концентрации этих средств в очаге воспаления. Поэтому актуален поиск новых нетрадиционных путей введения медикаментозных препаратов в очаг поражения.

Внимание акушеров-гинекологов все чаще обращается к преформированным лечебным факторам, в частности к низкочастотному ультразвуку [9]. Этот вид физического лечебного воздействия давно и успешно используется в хирургической практике, в частности при лечении гнойных ран, ожогов, трофических язв и в абдоминальной хирургии. Заслуживает внимания комбинированное применение ультразвука и лекарственных препаратов, в частности внутриматочное введение, при котором их взаимодействие потенцируется, что позволяет экономить дорогостоящие лекарственные средства [14].

Все вышеперечисленные факты указывают на актуальность вопросов изучения качества репарации шва на матке и необходимость дальнейшего совершенствования методов рационального ведения послеоперационного периода.

Цель исследования: уменьшение риска развития послеоперационного эндометрита и несостоятельности рубца путем оптимизации ведения послеоперационного периода.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное обследование 100 женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в Перинатальном центре г. Грозный Чеченской Республики в период с 2017 по 2021 г. и находившихся под нашим наблюдением на протяжении года после оперативного родоразрешения. В первую группу (основную) вошли 50 женщин после повторного кесарева сечения, которым в раннем послеоперационном периоде полость матки была обработана раствором антисептика, кавитированным ультразвуком. Во вторую группу (контрольную) вошли 50 женщин, повторно родоразрешенных абдоминальным путем, у которых послеоперационный период вели традиционно.

Критерии включения в группы исследования: наличие рубца на матке после родоразрешения абдоминальным путем в сроки 37–41 неделя, наличие клинических и лабораторных признаков эндометрита: жалобы на боли внизу живота, слабость, повышение температуры тела, патологический характер лохий, увеличение количества лейкоцитов в крови до $14,0\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) от 35 до 50 мм/ч, сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево. Ультразвуковыми признаками эндометрита считались: субинволюция матки, увеличение и расширение полости матки, наличие в ней эхогенных включений, линейные эхопозитивные структуры на стенках матки в виде прерывистого или непрерывного контура и др.

Критерии исключения: наличие корпорального рубца на матке, приращения плаценты, острых или обострения хронических воспалительных заболеваний на момент госпитализации, срок гестации на момент родоразрешения — менее 37 недель, завершение оперативного родоразрешения надвлагалищной ампутацией/экстирпацией матки, геморрагическим шоком, осложнение послеоперационного периода перитонитом. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) не проходили пациентки, указавшие на клаустрофобию и аортокавальный синдром.

С 3–4 суток послеоперационного периода ежедневно один раз в день обрабатывали полость матки раствором антисептика (10 мл диоксидина, 1%, разведенного в растворе хлорида натрия, 0,9%, 200 мл), кавитированного с использованием низкочастотного ультразвукового аппарата «ФОТЕК АК100-25».

Всем пациенткам до и после лечения проведено комплексное качественное определение вида микроорганизма и количественная оценка всех клинически значимых инфекций урогенитального тракта на основании метода ПЦР (полимеразной цепной реакции) в режиме реального времени.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета статистических программ Statistica v.6.0 на персональном компьютере Pentium IV с использованием методов описательной статистики и непараметрических критериев Манна — Уитни (для количественных признаков), критерия 2 и точного критерия Фишера с поправкой Йейтса (для качественных признаков). Различия между исследуемыми группами считали достоверными при уровне значимости нулевой статистической гипотезы об отсутствии достоверных различий (p), меньшем 0,05.

Средний возраст беременных в основной группе составил $23,53 \pm 0,64$ года и $24,4 \pm 1,3$ года — в контрольной группе. В сельской местности проживали 66% беременных основной группы и 70% — контрольной группы.

В основной группе неудовлетворительные социально-бытовые условия жизни были у 13 (26,0%) женщин и 12 (24,0%) — в контрольной группе. На учете в женской консультации с ранних сроков наблюдались 84,0% (42) обследованных женщин основной и 90% (45) — контрольной группы. У 50,0% пациенток основной группы и 44,0% — контрольной в анамнезе было 1–2 беременности. Максимальное число беременностей составило 5 в основной и 4 — в группе контроля. 41,0% обследованных основной группы и 38,0% — контрольной имели от 1 до 3 родов в анамнезе. Интерфертильный интервал в основной группе составил в среднем $2,6 \pm 0,41$ года, в контрольной группе — $2,2 \pm 0,74$ года. 19 (38,0%) женщин из основной группы и 16 (32,0%) из контрольной в прошлом произвели искусственный аборт. Нарушения менструальной функции выявлены у 12,0% и 16,0% пациенток соответственно и были представлены в основном гипер- и полименореей, гипомеменструальным синдромом.

У 36,0% (16,0% и 20,0%) обследованных отмечена в анамнезе патология шейки матки (эктопия, цервицит). У 58% (28,0% и 30,0%) анамнез отягощен хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. По 2,0% наблюдений пришлось на аденомиоз и миому матки. Оперативное лечение произведено 16,0% пациенткам основной группы и 18,0% — контрольной по поводу кисты яичника (12), синдрома поликистозных яичников (5).

Железодефицитная анемия выявлена у 70,0% женщин основной и 72,0% — контрольной группы, патология щитовидной железы — у 30% и 26% соответственно. Ожирение в контрольной группе встречалось несколько чаще, чем в основной (12,0% и 10,0% соответственно). Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 18,0% и 22,0% пациенток. Варикозная болезнь диагностирована у 4,0% беременных контрольной группы. В контрольной группе приобретенные пороки сердца встречались в 2 раза реже, чем в основной. Частота заболеваний мочевыводящей системы в сравниваемых группах существенно не отличалась друг от друга: 16,0% и 12,0%.

Частота выявления заболевания дыхательной и желудочно-кишечной систем в обследуемых группах довольно высока, хотя достоверной разницы в группах исследования нет. Также в группах исследования выявлен высокий инфекционный индекс и наличие микст-инфекции (сочетание нескольких типов возбудителей). Так, вирусы простого герпеса, цитомегаловируса, хронический токсоплазмоз выявлены более чем у 96% и 90%, бактериальный вагиноз — у 48,0% и 42,0% обследованных женщин из основной и контрольной групп.

Угроза прерывания беременности отмечена у 26,0% обследованных основной группы и 20,0% — контрольной. Преэклампсия (ПЭ) осложнила течение беременности 34,0% женщин основной группы и 36,0% — контрольной, в т. ч. тяжелая ПЭ — 18% и 12% соответственно. Чаше, чем в контрольной, в основной группе встречались предлежание плаценты (8,0% против 6,0%) и ее приращение (4,0% против 2,0%), но различия не достоверны. Частота таких осложнений, как крупный плод (10,0% и 8,0%), задержка внутриутробного развития (8,0% и 6,0%), тазовое предлежание плода (6,0% и 8,0%), маловодие (5,0% и 4,0%), многоводие (4,0% и 6,0%), в группах исследования не различалась.

Срок беременности к моменту родоразрешения составил в основной группе $38,3 \pm 0,34$ недели, а в контрольной — $39,2 \pm 0,6$ недели.

Основными показаниями к кесареву сечению явились дистресс плода (18%) и рубец на матке после предыдущего кесарева сечения, тазовое предлежание плода (6,0%), крупный плод (6,0%), осложненная миопия высокой степени (4,0%). В контрольной группе основными показаниями к операции явились преждевременный разрыв плодных оболочек (20%) в сочетании с рубцом на матке (18%) и тазовым предлежанием плода (8,0%). Тяжелая преэклампсия стала причиной операции в 10,0% и 8,0% наблюдений [12, 13].

Длительность кесарева сечения составила 30-60 минут у 68,0% у пациенток в основной группе и у 74,0% женщин — в контрольной. Более 1 часа операция продолжалась в 32% и 26% наблюдений. У 72,0% пациенток основной группы и 86,0% — контрольной объем кровопотери составил 700,0-1000,0 мл. В основной группе величина кровопотери во время производства повторного кесарева сечения более 1000,0 мл отмечена в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (26,0% против 14,0%), причиной явилась гипотония матки.

В основной группе у 24 (48,0%) беременных операция кесарева сечения выполнена по экстренным показаниям, среди которых преобладали дистресс плода, тяжелая ПЭ, преждевременная отслойка нормально расположенной и предлежащей плаценты. В контрольной группе экстренность операции у 52,0% беременных была обусловлена еще и некорректируемой слабостью родовых сил и преждевременным разрывом плодных оболочек. Продолжительность родов до производства кесарева сечения у этих пациенток составила $6,01 \pm 0,4$ часа, безводный промежуток — $5,28 \pm 0,43$ часа.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем обследованным пациенткам при госпитализации в родильный стационар перед оперативным родоразрешением было проведено микробиологическое исследование отделяемого из цервикального канала. Частота выделения микроорганизмов у женщин обеих групп оказалась высокой, хотя достоверно значимых различий не выявлено (табл. 1). Исследование микрофлоры влагалища в основной группе в 64,0% и в контрольной группе в 60,0% случаев выявило дисбиотические нарушения флоры.

После проведения процедуры ультразвуковой кавитации повторное исследование с помощью ПЦР (Фемофлор-16) в реальном времени продемонстрировало значительное улучшение биоценоза влагалища у женщин: число пациенток с абсолютным нормоценозом возросло почти в 2 раза —

Таблица 1 Изменение биоценоза влагалища на фоне лечения [таблица составлена авторами] / Changes in the biocenosis of the vagina during treatment [table compiled by the authors]				
Биоценоз	Основная, n = 50		Контрольная, n = 50	
	До	После	До	После
Абсолютный нормоценоз	36,0	62,0*	40,0	48,0
Условный нормоценоз	32,0*	16,0	24,0	14,0
Выраженный дисбиоз	18,0	10,0	14,0	10,0
Умеренный дисбиоз	14,0	10,0	22,0	28,0
Примечание. *p < 0,05.				

Таблица 2 Изменение микрофлоры половых путей на фоне лечения [таблица составлена авторами] / Changes in the microflora of the genital tract during treatment [table compiled by the authors]				
Возбудитель	Основная, n = 50		Контрольная, n = 50	
	До	После	До	После
Лактобациллы	26,0	42,0*	28,0	36,0
Staphylococcus spp.	32,0	18,0*	28,0	20,0
Enterococcus spp.	28,0	16,0*	24,0	18,0
Escherichia coli	44,0	22,0*	42,0	30,0
Corynebacterium spp.	26,0	14,0*	30,0	12,0*
Mobiluncus	18,0	6,0*	16,0	10,0
Gardnerella vaginalis	24,0	—	22,0	8,0*
Candida albicans	12,0	—	16,0	10,0
Chlamydia trachomatis	—	—	2,0	—
Mycoplasma genitalium	12,0	4,0	16,0	8,0*
Mycoplasma hominis	18,0	—	20,0	6,0*
Ureaplasma urealyticum	6,0	—	4,0	2,0
Ureaplasma parvum	10,0	—	8,0	2,0*
Trichomonada vaginalis	2,0	—	4,0	—
ВПЧ	8,0	2,0*	10,0	4,0*
Herpes simplex	74,0	38,0*	76,0	46,0*
Cytomegalovirus	68,0	24,0*	72,0	32,0*
Примечание. *p < 0,05.				

с 36,0% наблюдений до 62,0%, с условным нормоценозом — снизилось в 2 раза (с 32,0% до 16,0%). Частота выявления выраженного дисбиоза уменьшилась с 18,0% до 10,0%, умеренного дисбиоза — с 14,0% до 10,0%.

В группе пациенток с традиционным ведением послеоперационного периода изменения биоценоза влагалища были менее успешными. Число пациенток с абсолютным нормоценозом увеличилось с 40,0% до 52,0% за счет уменьшения числа родильниц с условным нормоценозом в 1,7 раза (с 24,0% до 16,0%) и возрастания группы с умеренным дисбиозом (с 22,0% до 28,0%). Достоверных изменений числа пациенток с выраженным дисбиозом в контрольной группе нет.

Характеристика микробного пейзажа обследованных нами пациенток представлена в табл. 2. Наиболее часто выявлялись вирусы *Herpes simplex* (76,0% и 78,0%) и *Cytomegalovirus* (68,0% и 72,0%). Из микроорганизмов значительно чаще встречались условно-патогенные бактерии: стафилококки, энтерококки, гарднереллы. Сравнимые группы до проведения лечения достоверно не отличались по частоте выделения условно-патогенных микроорганизмов. Так, стафилококки выявлены у 32,0% женщин основной группы и у 28,0% — контрольной, энтерококки — у 28,0% и 24,0%, гарднереллы — у 24,0% и 22%, *Mycoplasma hominis* — у 18,0% и 20,0%. У 2,0% женщин контрольной группы выделены хламидии, *Mycoplasma genitalium* встречалась у 2,0% пациенток обеих групп. Практически с одинаковой частотой выделялись *Ureaplasma urealyticum* (6,0% и 4,0%) и *Ureaplasma parvum* (10,0% и 8,0%). У 12,0% и 16,0% пациенток выделена *Candida albicans*.

Ассоциация двух и более микроорганизмов выявлена у 38,0% женщин основной и 42% — контрольной групп. Наибольшие изменения в составе влагалищного биоценоза проявились в колонизации половых путей лактобациллами. Анализ результатов ПЦР-исследования показал, что до проведения процедур ультразвуковой кавитации палочковая флора выявлена лишь у 26,0% женщин основной и 28,0% — контрольной групп.

После ультразвукового орошения полости матки отмечен прирост лактофлоры с 26,0% до 42,0% у пациенток основной группы в сравнении с обычной медикаментозной санацией — с 28,0% до 36,0% у женщин контрольной группы. На наш взгляд, более высокий процент прироста лактофлоры в основной группе достигнут вследствие стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов крови, бактерицидного эффекта низкочастотного ультразвука и отсутствия неблагоприятного воздействия антибактериальной терапии.

Значительно уменьшилась колонизация родовых путей условно-патогенной и патогенной флорой, причем в группе пациенток, которым произведена обработка полости матки кавитированными растворами, эти показатели были достоверно ниже, чем в контрольной группе. Так, в контрольных исследованиях методом ПРЦ у рожениц основной группы не были обнаружены *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonada vaginalis*, *Candida albicans*. *Mycoplasma genitalium* в повторных исследованиях выявлялась в 3 раза реже, чем до начала лечения (табл. 2).

В то же время в контрольной группе условно-патогенные и облигатные возбудители инфекций все же выявлялись, хотя и в меньшей концентрации.

Таким образом, применение ультразвуковой кавитации в послеоперационном периоде не только снижает количество патогенной и условно-патогенной микрофлоры, но и увеличивает заселенность половых путей лактофлорой, что обеспечивает благоприятное течение послеоперационного периода и более комфортные условия для репарации рубца [15].

Воздействие низкочастотного ультразвука на организм обусловлено взаимодействием механических колебаний, физико-химических и нейрорефлекторных эффектов, а также теплоты, выделяющейся в тканях при поглощении ультразвука. Низкочастотный ультразвук обладает выраженным бактерицидным действием. Кавитация — основной фактор, обуславливающий гибель бактерий, вирусов и грибов в ультразвуковом поле. Бактерицидный эффект низкочастотного ультразвука объясняется механическим повреждающим действием самих ультразвуковых волн (схлопывающихся кавитационных пузырьков) на клеточную мембрану микроорганизмов, ее набуханием и последующим разрушением и окислительным действием кислорода, который активизируется ультразвуком. В результате ультразвуковой обработки флора частично погибает или меняет свои культуральные свойства. Кроме прямого воздействия на микроорганизмы, низкочастотный ультразвук повышает их чувствительность к действию антибиотиков. При этом гибель микробов происходит при меньших концентрациях антисептиков, затратах времени, а также низкой интенсивности озвучивания. Положительное влияние ультразвука на процесс очищения раны связано с разрушением во время кавитации клеточных элементов раневого отделяемого и выделением лизосомальных энзимов, хемотаксических факторов, бактерицидных катионных белков, биогенных стимуляторов. Эти факторы приводят

к фрагментации и отслоению некротического слоя, усиливают протеолитическую активность экссудата, способствуют увеличению числа фагоцитарных нейтрофилов, стимулируют фагоцитарную активность лейкоцитов крови и их антибактериальное действие, что ускоряет процесс регенерации.

Заключение

На основе проведенных исследований можно сделать вывод о том, что:

- изменение особенностей течения послеродовых заболеваний на современном этапе обусловлено изменением этиологических микробных факторов, высокой морбидностью беременных рожениц и рожениц, а также возрастанием частоты акушерских манипуляций и операций, применяющихся в акушерской практике, а также изменением микробиологической ситуации, что увеличивает риск генерализованных гнойно-септических заболеваний;
- применение ультразвуковой кавитации в послеоперационном периоде не только снижает колонизацию родовых путей условно-патогенной и патогенной флорой с преобладанием диагностически значимых титров генитальных микоплазм и уреоплазм, но и увеличивает заселенность половых путей лактофлорой, что обеспечивает благоприятное течение послеоперационного периода и более комфортные условия для репарации рубца. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Телегина И. В. Прогностическая оценка факторов, влияющих на процесс формирования рубца на матке после операции кесарева сечения. Вестник РГМУ. 2012. Специальный выпуск № 1. С. 76-77. [Telegina I. V. Prognostic assessment of factors affecting the process of scar formation on the uterus after cesarean section. Bulletin of RSMU. 2012. Special issue No. 1. Pp. 76-77. (In Russ.)]
2. Нежданов И. Г., Боташева В. С., Павлов Р. В., Телегина И. В. Динамика морфологических изменений при заживлении раны на матке, ушитой Полисорбом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012; 1: 77-79. [Nejdanov I. G., Botasheva V. S., Pavlov R. V., Telegina I. V. Dynamics of morphological changes during wound healing on the uterus sutured with Polysorb. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2012; 1: 77-79. (In Russ.)]
3. Павлов Р. В., Телегина И. В. Прогнозирование результатов родоразрешения у пациенток с операцией кесарева сечения в анамнезе. Астраханский медицинский журнал. 2012; 2: 87-90. [Pavlov R. V., Telegina I. V. Prognostication of delivery results in patients with cesarean section surgery in anamnesis. Astrakhan Medical Journal. 2012; 2: 87-90. (In Russ.)]
4. Обоскалова Т. А., Харитонов А. Н., Глухов Е. Ю. Динамика и структура инфекционно-воспалительных заболеваний позднего послеродового периода. Уральский медицинский журнал. 2016; 5: 5-9. [Oboskalova T. A., Kharitonov A. N., Glukhov E. Yu. Dynamics and structure of infectious and inflammatory diseases of the late postpartum period. Ural Medical Journal. 2016; 5: 5-9. (In Russ.)]
5. Радзинский В. Е., Глухов Е. Ю. Радиоволна и аргонная плазма в практике акушера-гинеколога: монография. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2016. 216 с.

- [Radzinsky V. E., Glukhov E. Y. Radio wave and argon plasma in the practice of an obstetrician-gynecologist: monograph. Moscow. (In Russ.)]
6. Глухов Е. Ю., Дикке Г. Б. Применение и клинические эффекты низкочастотной ультразвуковой кавитации в акушерстве и гинекологии. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 109-116.
[Glukhov E. Yu., Dikke G. B. Application and clinical effects of low-frequency ultrasonic cavitation in obstetrics and gynecology. Obstetrics and gynecology. 2016; 1: 109-116. (In Russ.)]
 7. Глухов Е. Ю., Серова О. Ф., Обоскалова Т. А., Лаврентьева И. В., Чернигова И. В., Игнатова Ю. В. Профилактика и лечение послеродовых эндометритов с помощью кавитированных растворов. Доктор.РУ. Гинекология. Эндокринология. 2014; 1: 13-17.
[Glukhov E. Yu., Serova O. F., Oboskalova T. A., Lavrentieva I. V., Chernihiv I. V., Ignatova Yu. V. Prevention and treatment of postpartum endometritis with cavitated solutions. Doctor.RU. Gynecology. Endocrinology. 2014; 1: 13-17. (In Russ.)]
 8. Башмакова Н. В., Мелкозерова О. А., Погорелко Д. В., Чистякова Г. Н. Возможности низкочастотной ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 6 (12): 14-18.
[Bashmakova N. V., Melkozerova O. A., Pogorelko D. V., Chistyakova G. N. Possibilities of low-frequency ultrasound cavitation in endometrial restoration in patients with a history of undeveloped pregnancy. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2013; 6 (12): 14-18. (In Russ.)]
 9. Башмакова Н. В., Мелкозерова О. А., Погорелко Д. В., Чистяков М. А. Воздействие низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности. Проблемы репродукции. 2014; 3: 87-93.
[Bashmakova N. V., Melkozerova O. A., Pogorelko D. V., Chistyakov M. A. The effect of low-frequency ultrasound on the endometrial receptor field: possibilities of rehabilitation after a regressing pregnancy. Problems of reproduction. 2014; 3: 87-93. (In Russ.)]
 10. Летяева О. И., Зиганшин О. Р. Влияние ультразвуковой кавитации на цитокиновый статус цервикального секрета пациенток с микоплазменной инфекцией урогенитального тракта. Российский иммунологический журнал. 2013; 2-3 (7): 279.
[Letyaeva O. I., Ziganshin O. R. The effect of ultrasonic cavitation on the cytokine status of the cervical secretion of patients with mycoplasma infection of the urogenital tract. Russian Immunological Journal. 2013; 2-3 (7): 279. (In Russ.)]
 11. Обоскалова Т. А., Глухов Е. Ю., Лаврентьева И. В. и др. Лечение воспалительных заболеваний женских половых органов с использованием лекарственных растворов кавитированных низкочастотным ультразвуком: практическое руководство. Екатеринбург, 2012. 41 с.
[Oboskalova T. A., Glukhov E. Yu., Lavrentieva I. V., et al. Treatment of inflammatory diseases of the female genital organs using medicinal solutions cavitated by low-frequency ultrasound: a practical guide. Yekaterinburg, 2012. 41 s. (In Russ.)]
 12. Сухих Г. Т., Шуршалина А. В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 64 с.
[Sukhykh G. T., Shurshalina A. V. Chronic endometritis: a guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 64 p. (In Russ.)]
 13. Donders G., Bellen G., Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. Brit. J. Obstet. Gynaecol. 2011; 10 (118): 1163-1170.
 14. Гогсадзе И. Г. Диагностическая и лечебная тактика у пациенток с эндометритом после кесарева сечения: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2014. 25 с.
[Gogsadze I. G. Diagnostic and therapeutic tactics in patients with endometritis after cesarean section: abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences. M., 2014. 25 p. (In Russ.)]
 15. Манухин И. Б., Гогсадзе И. Г., Гогсадзе Л. Г. Дифференцированная лечебная тактика у пациенток с эндометритом после кесарева сечения. Хирург. 2014; 2: 35-40.
[Manukhin I. B., Gogsadze I. G., Gogsadze L. G. Differentiated therapeutic tactics in patients with endometritis after cesarean section. Surgeon. 2014; 2: 35-40. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Товсултанова Зарема Ахамсолтовна, аспирантка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; detalleyrand@mail.ru

Нурмагомедова Сиядат Сайгидовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; saidanurmagomedova@mail.ru

Раджабова Шарипат Шамильевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; rsharipat@inbox.ru

Омарова Патимат Магомедовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; p.omarova2010@mail.ru

Мусаев Омар Халимбекович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; Kaleria.05ru@icloud.com

Information about the authors:

Zarema A. Tovsultanova, PhD student of 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; detalleyrand@mail.ru

Siyadat S. Nurmagomedova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology 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; saidanurmagomedova@mail.ru

Sharipat Sh. Radzhabova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology 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; rsharipat@inbox.ru

Patimat M. Omarova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology 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; p.omarova2010@mail.ru

Omar Kh. Musayev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology 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, 367000, Russia; Kaleria.05ru@icloud.com

Поступила/Received 18.04.2022

Поступила после рецензирования/Revised 17.04.2023

Принята в печать/Accepted 20.04.2023

Гастроинтестинальная аллергия: алгоритмы для амбулаторного педиатра

О. Х. Конобейцев, <https://orcid.org/0009-0001-5735-9562>, konobeitsev@mail.ru

Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница», 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29



Резюме

Введение. Аллергия на коровье молоко является одной из наиболее распространенных пищевых аллергий у детей. Гастроинтестинальные формы пищевой аллергии требуют особого внимания амбулаторного педиатра, но остаются по-прежнему плохо распознаваемыми. В основном гастроинтестинальные формы пищевой аллергии встречаются у детей первых лет жизни и часто имеют неспецифические признаки — беспокойное поведение, изменения паттернов стула или срыгиваний, что ведет к ошибочной трактовке клинических симптомов. Постановка диагноза затрудняется отсроченным появлением симптомов по причине не-IgE-опосредованного типа аллергической реакции в большинстве случаев и, соответственно, отсутствия информативности при классическом подходе к диагностике аллергии. Две наиболее частые формы гастроинтестинальной пищевой аллергии, встречающиеся в практике педиатра: аллергический проктоколит, характерный для первых месяцев жизни и имеющий самый благоприятный прогноз, и синдром энтероколита в ответ на пищевые белки, часто встречающийся во втором полугодии на фоне введения прикормов. Они не требуют специализированных методов диагностики в условиях стационара. Элиминационная диета является основным инструментом для диагностики и диетотерапии аллергического компонента данных состояний.

Цель работы. Предоставить клинический алгоритм для амбулаторного педиатра по тактике ведения детей с не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной пищевой аллергией.

Ключевые слова: аллергология, белки коровьего молока, гастроэнтерология, диагностика, не-IgE-опосредованная аллергия, диетотерапия, нутрициология, педиатрия, пищевая аллергия, проктоколит, энтероколит, энтеропатия.

Для цитирования: Конобейцев О. Х. Гастроинтестинальная аллергия: алгоритмы для амбулаторного педиатра. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 45–49. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.006>

Конфликт интересов. Статья подготовлена при участии АО «Инфаприм». Это никак не повлияло на мнение автора.

A pediatrician's guide to gastrointestinal allergies

Oleg Kh. Konobeitsev, <https://orcid.org/0009-0001-5735-9562>, konobeitsev@mail.ru

Limited Liability Company "Medical Association "New Hospital"; 29 Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

Background. Cow's milk allergy is one of the most common food allergies in children. Gastrointestinal forms of food allergy require special attention from the pediatrician, but they still remain poorly recognized. Mostly, gastrointestinal forms of food allergies occur in children of the first years of life, and often have nonspecific signs — restless behavior, changes in stool patterns or regurgitation, which leads to an erroneous interpretation of clinical symptoms. The diagnosis is complicated by the delayed onset of symptoms due to the non-IgE-mediated type of allergic reaction in most cases, therefore, the lack of information content in the classical approach to diagnosing allergies. The two most common forms of gastrointestinal food allergies encountered in pediatric practice: allergic proctocolitis (FPIAP), characteristic of the first months of life and having the most favorable prognosis, and food protein enterocolitis syndrome (FPIES), often occurring in the second half of the year, against the background of the introduction of complementary foods. They do not require specialized diagnostic methods in a hospital setting. The elimination diet is the main tool for diagnosis and dietary therapy of these allergic conditions.

Objective. To provide a clinical algorithm for outpatient pediatricians on the management of children with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy.

Keywords: allergology, cow's milk proteins, gastroenterology, diagnostics, dietary therapy, non-IgE-mediated, nutrition science, pediatric, food allergy, proctocolitis, enterocolitis, enteropathy.

For citation: Konobeitsev O. Kh. A pediatrician's guide to gastrointestinal allergies. Lechaschi Vrach. 2023; 12 (26): 45-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.006>

Conflict of interests. The article was prepared with the participation of InfaPrim JSC. This did not affect the author's opinion in any way.

Гастроинтестинальная аллергия — группа состояний, интерес к которым у педиатров растет в последние десятилетия. Этот краткий путеводитель представляет собой подход к распознаванию и лечению данных состояний с позиции амбулаторного педиатра. Ведь именно педиатр в условиях амбулаторного приема первым сталкивается с тревогой родителей в отношении симптомов аллергии в желудочно-кишечном тракте. Педиатр может составить план решения проблемы и помочь ребенку и его семье, причем в большей части случаев принимать решение врачу приходится в условиях ограниченных ресурсов.

Как ни странно, в большей части ситуаций при гастроинтестинальной аллергии доктор может решить проблему самостоятельно — без эндоскопии и дорогостоящих аллерготестов. Это возможно из-за особенностей гастроинтестинальной аллергии. Почти всегда аллергия в желудочно-кишечном тракте имеет не-IgE-зависимый характер. Что из этого факта следует для педиатра? Все привычные аллергологические тесты становятся бесполезны — они подходят только для IgE-зависимых реакций и могут быть использованы только в редких случаях — при подозрении на смешанный тип аллергии.

Классический подход к такой неклассической аллергии может быть даже вреден. Иногда отрицательные результаты стандартных аллерготестов приводят педиатров и аллергологов к неверным выводам, что у ребенка нет аллергического заболевания.

Исходя из особенностей не-IgE-зависимой реакции, основным способом постановки диагноза гастроинтестинальной аллергии становится следующий клинический алгоритм: исчезновение симптомов при исключении подозреваемого аллергена из питания ребенка или кормящей женщины (если пациент — ребенок на грудном вскармливании) — повторное появление симптомов при последующей попытке снова дать аллерген.

На первый взгляд порядок действий выглядит простым. В реальности же этот тип аллергии создает много проблем для педиатра.

Во-первых, возникают затруднения со своевременным распознаванием аллергии из-за отсроченного появления жалоб. Если при IgE-зависимой аллергии жалобы появляются в течение нескольких минут, максимально через 1-2 часа, то при не-IgE-зависимом типе аллергии жалобы отсрочены на нескольких часов или даже двух суток. Такая запоздалая реакция нарушает установление причинно-следственной связи между употреблением пищевого аллергена и появлением симптомов.

Во-вторых, гастроинтестинальная аллергия — преимущественно удел детей первых лет жизни. В этом возрасте дети не умеют описывать свои жалобы, а самые маленькие проявляют аллергию через неспецифические признаки — беспокойное поведение, изменения паттернов стула или срыгиваний. Из-за этого у врача возникают затруднения при необходимости отличить признаки аллергии от других похожих по симптомам проблем раннего возраста. В результате большая часть таких пациентов теряется, растворяясь среди невнятных дисбактериозов и лактазных недостаточностей. Дети не получают ту помощь, которая им показана, — адекватно подобранную элиминационную диету.

Основные формы не-IgE-зависимой гастроинтестинальной аллергии у детей

В современной литературе обычно выделяют три основные формы не-IgE-зависимой гастроинтестинальной аллергии у детей:

- синдром энтероколита в ответ на пищевые белки (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES);
- индуцированная пищей энтеропатия (Food Protein Enteropathy, FPE);
- аллергический проктоколит, индуцированный пищей (Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis, FPIAP).

Многие специалисты предлагают добавить и четвертую группу — нарушения моторики (запоры и чрезмерные срыгивания), которые откликаются на элиминационную диету [1].

В гайдлайны Североамериканского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) и Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей уже добавлены условия проведения пробной элиминационной диеты [2].

В этом путеводителе не будет обсуждаться аллергическая энтеропатия, условием диагностики которой являются проведение эндоскопии и грамотная морфологическая оценка слизистой. Установление диагноза энтеропатии — удел специализированных центров. К тому же, по мнению экспертов, это самая редкая форма гастроинтестинальной аллергии.

Аллергический проктоколит (FPIAP): тактика педиатра

Аллергический проктоколит (FPIAP) — самый распространенный вариант не-IgE-зависимой аллергии.

Это иммуноопосредованное воспаление в дистальной части толстой кишки в ответ на один или несколько пищевых белков [3]. Возникает обычно в первые месяцы жизни. Очень редко обнаруживается в первые недели жизни, в этих случаях надо проводить дифференциальный диагноз с транзиторным эозинофильным колитом новорожденных — похожим по клинике самопреходящим состоянием [4]. Частота аллергического проктоколита, по данным исследований (разных лет и с разными подходами к диагностике), находится в интервале от 0,16% до 17%. Обычно диагностируется после жалобы матери на обнаружение у младенца в стуле прожилок алой крови. При этом ребенок чаще всего выглядит совершенно здоровым, и его самого ничего не беспокоит. Несмотря на благостный внешний вид ребенка, тревога семьи обычно велика — кровь в стуле у большинства людей связана с самыми неприятными ассоциациями. Тем не менее самая частая причина алой крови в стуле ребенка — это именно аллергический проктоколит.

Проведя сбор жалоб и осмотр малыша, педиатр может с большой долей уверенности исключить другие причины крови в стуле.

При осмотре учитываются следующие варианты:

- анальная трещина (возникает обычно у детей с затрудненным плотным стулом, легко обнаруживается при внимательном изучении);
- инвагинация (острое состояние с выраженным беспокойством, в то время как аллергический проктоколит — периодическое появление алой крови в стуле у довольного жизнью малыша);
- инфекционные колиты (нарушено общее самочувствие ребенка, он выглядит больным);
- воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом (большая редкость, предполагаются при нестандартном течении).

Некоторые эксперты предлагают следующие красные флажки — признаки, повышающие вероятность того, что кровь в стуле младенца связана с более тяжелыми заболеваниями:

- выраженные перианальные изменения;
- выраженное вздутие живота;
- отставание в физическом развитии;
- анемия;
- нарушение общего состояния.

Могут ли помочь в диагностике аллергического проктоколита те или иные лабораторные методики?

В общем анализе крови иногда обнаруживается эозинофилия. Тест на скрытую кровь в стуле — очень доступная методика, но немногочисленные данные литературы говорят о ее высокой чувствительности, но малой специфичности. Фекальный кальпротектин может отражать воспаление в кишечнике, в том числе и аллергическое. Но нормы для детей первого года жизни четко не определены.

Тактика педиатра после установления предположительного диагноза вариативна. Некоторые эксперты при

отсутствии других клинических проявлений аллергии, кроме крови в стуле, считают разумным выжидательный подход — по статистике у части младенцев кровь исчезает без какой-либо диеты в пределах 2–4 недель. Такой вариант требует от педиатра тщательного разъяснения ситуации родителям и хорошего комплаенса, но не подходит для тревожных родителей.

Другой подход — классический, о нем рассказано выше. Используется диагностическая элиминационная диета. Обычно улучшение наступает в первые 3–4 дня, а в течение двух недель уже становится понятен результат элиминации.

Если нет особых указаний в анамнезе, сначала исключается самый вероятный с точки зрения статистики (по разным данным — от 2/3 до почти 100%) пищевой аллерген — группа белков коровьего молока. Молочные продукты исключаются из питания женщины, если ребенок на грудном вскармливании. Если же ребенок получает молочную смесь, то она заменяется на специальную, в которой белковые молекулы максимально расщеплены (гидролизированы) или заменены на чистые аминокислоты. Замена на смеси, созданные на основе молока других животных, нецелесообразна из-за высокой вероятности перекрестной аллергии.

Вместе с молочными продуктами на протяжении многих лет педиатры рекомендовали исключать и говядину, при этом они исходили из вероятности перекрестной аллергии между аллергией на белок коровьего молока и мяса коровы.

Последние гайдлайны (например, DRACMA) указывают на то, что общим аллергическим белком у молока и говядины является сывороточный бычий альбумин, который не обладает устойчивостью к температуре и действию пищеварительных ферментов. При употреблении матерью и ребенком адекватно приготовленного мяса риск практически отсутствует.

Если нет эффекта от элиминации белка коровьего молока в течение 2–4 недель, из питания матери или ребенка исключаются продукты, содержащие более редкие аллергены (соя, куриное яйцо, пшеница, кукуруза).

В редких случаях возможна аллергия на несколько пищевых аллергенов. Тогда приходится переводить кормящую женщину или ребенка на еще более жесткую олигоаллергенную диету — дополнительно исключаются рыба, морепродукты, орехи, арахис. Но даже такая диета помогает не всегда.

В 12% случаев аллергического проктоколита, по данным некоторых исследований, не удается выявить аллерген в питании мамы. В этих редких случаях педиатру приходится быть очень аккуратным в попытках выяснить все возможные аллергены. Надо понимать, что усиление ограничений в питании матери может вызвать у нее нутритивные дефициты, потерю лактации или отказ от грудного вскармливания.

Что же делать далее при хорошем клиническом ответе на пробную элиминационную диету? Все современные гайдлайны настаивают на том, что семье должно быть

предложено повторно ввести подозреваемый аллерген в питание матери или ребенка. Врач может поставить окончательный диагноз только при возвращении жалоб на фоне пищевой провокации. Необходимость исключить случайное совпадение по времени положительной динамики с пробной диетой обосновывает этот подход. Тактика с провокацией позволит исключить необязательные диетические ограничения матери и ребенка. Учитывая, что аллергический проктоколит — самый легкий вариант гастроинтестинальной аллергии, в провокации нет опасности для ребенка. Однако педиатру необходимо уделить дополнительное время в беседе с родителями объяснению смысла и важности провокации. Если врач имеет дело с особенно тревожными родителями, возможен и отказ от подобного метода.

При повторном введении молочных продуктов в рацион с целью провокации рационально давать достаточную нагрузку молочным белком (например, мать выпивает не менее 200 мл молока в день).

Прогноз при аллергическом проктоколите самый благоприятный. Уже через 3–6 месяцев или ближе к году можно предложить ввести белок-аллерген в питание ребенка. Введение аллергена при аллергическом проктоколите на белки коровьего молока возможно в зависимости от выраженности исходных жалоб — как сразу в виде обычных молочных продуктов, так и постепенно по принципу «молочной лестницы» [5]. «Молочная лестница» — более индивидуализированное введение молочного белка, начиная с небольших количеств термически обработанных продуктов. При нормальной реакции ребенка постепенно степень термической обработки уменьшается, а количество молочного белка увеличивается. Стандартизированный протокол «молочной лестницы» отсутствует. В редких случаях при рецидиве жалоб диета продляется еще на 3–6 месяцев. К трем годам аллергический проктоколит проходит почти у всех детей.

Синдром энтероколита на пищевые белки (FPIES): тактика педиатра

Энтероколитический синдром — значительно более тяжелая и опасная форма гастроинтестинальной аллергии [6]. Часто проявляется во втором полугодии жизни на фоне введения прикорма, но может быть и у детей первых месяцев жизни, в том числе и на грудном вскармливании. Самыми частыми провокаторами считаются такие продукты, как коровье молоко, соя, рис, овес, пшеница, мясо, рыба.

Принято выделять острый и хронический варианты энтероколита на пищевые белки. Главный признак, который наблюдается у 95% всех детей с острым энтероколитическим синдромом, — рвота через 1–4 часа после употребления в пищу аллергена.

Несколько позже, через 5–10 часов после употребления аллергена, у 25–50% детей может возникнуть диарея. Часто родители отмечают вялость, сонливость, бледность, сниже-

ние температуры тела ребенка. Обычно такие дети попадают сначала в приемный покой с подозрением на инфекционный гастроэнтерит или инвагинацию. И только когда родители и врачи начинают понимать стереотипность эпизодов, появляется мысль об аллергии.

Если ситуация не распознается правильно и аллерген попадает в пищу постоянно, возникает хронический энтероколитический синдром в виде хронической диареи (иногда с кровью), частой рвоты, вздутия живота, низких прибавок в массе тела. В самых тяжелых случаях возникают обезвоживание и дисбаланс электролитов.

Хроническое течение энтероколитического синдрома чаще возникает у детей, получающих смеси на коровьем молоке или сое, реже у детей на грудном вскармливании. Подтверждением диагноза для энтероколитического синдрома также является положительный ответ на элиминационную диету.

Часто дополнительно проводятся тесты на уровень специфического иммуноглобулина Е на подозреваемый аллерген, особенно у детей с возникновением рвоты в первые 1–2 часа после приема пищевого белка. Так исключаются атипичные смешанные варианты энтероколитического синдрома. Подтверждение диагноза пищевой провокацией при энтероколитическом синдроме не рекомендуется, кроме редких случаев сомнения в причинном аллергене. В таких ситуациях провокация возможна только в условиях стационара.

Как выбрать лечебную смесь при гастроинтестинальной аллергии на белок коровьего молока? В России доступны два варианта лечебных смесей — высокогидролизованные смеси и аминокислотные смеси (например, Нутрилак Premium ПЕПТИДИ СЦТ и Нутрилак Premium АМИНО, «Инфаприм», Россия).

Гайдлайны рекомендуют использовать именно аминокислотные смеси для детей с энтероколитическим синдромом на молочный белок.

При более легких вариантах аллергии выбор не так однозначен, особенно при пробной элиминационной диете. Например, отсутствие положительного эффекта при переходе с обычной смеси на аминокислотную позволяет полностью исключить аллергию на белок коровьего молока.

Подобная ситуация при переходе на гидролизат оставляет врача в ситуации неопределенности, так как приблизительно у 10% детей с аллергией на белок коровьего молока отмечается реакция даже на небольшое количество белковых остатков в подобных смесях.

Заключение

Диагностика и лечение гастроинтестинальной аллергии — важная, хотя и не до конца оцененная часть клинической практики амбулаторного педиатра. Понимание патофизиологии этого вида аллергических реакций позволяет педиатру при помощи простых диагностических методов (прежде всего пробной элиминационной диеты) ставить верный диагноз, давать адекватные рекомендации, улучшать качество жизни маленьких пациентов и их семей. ■

Литература/References

1. Meyer R., Chebar Lozinsky A., Fleischer D. M., et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants – An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2020; 75: 14–32. doi.org/10.1111/all.13947.
2. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., DiLorenzo C., Gottrand F., Gupta S., Langendam M., Staiano A., Thapar N., Tipnis N., Tabbers M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66 (3): 516–554. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889. PMID: 29470322; PMCID: PMC5958910.
3. Mennini M., Fiocchi A. G., Cafarotti A., Montesano M., Mauro A., Villa M. P., Di Nardo G. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J*. 2020; 13 (10): 100471. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100471. PMID: 33072241; PMCID: PMC7549143.
4. Ohtsuka Yoshikazu, Shimizu Toshiaki, Shoji Hiromichi, Kudo Takahiro, Fujii Tohru, Wada Mariko, Sato Hiroaki, Aoyagi Yo, Haruna Hidenori, Nagata Satoru, Yamashiro Yuichiro. Neonatal Transient Eosinophilic Colitis Causes Lower Gastrointestinal Bleeding in Early Infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007; 44 (4): 501–505. DOI: 10.1097/01.mpg.0000252194.06955.18.
5. Meyer R., Venter C., Bognanni A., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Węgrzyn A., Fiocchi A., Vandenplas Y.; WAO DRACMA Guideline Group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – VII – Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*. 2023; 16 (7): 100785. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100785. PMID: 37546235; PMCID: PMC10401347.
6. Nowak-Węgrzyn A., Chehade M., Groetch M. E., Spergel J. M., Wood R. A., Allen K., Atkins D., Bahna S., Barad A. V., Berin C., Brown Whitehorn T., Burks A. W., Caubet J. C., Cianferoni A., Conte M., Davis C., Fiocchi A., Grimshaw K., Gupta R., Hofmeister B., Hwang J. B., Katz Y., Konstantinou G. N., Leonard S. A., Lightdale J., McGhee S., Mehr S., Sopo S. M., Monti G., Muraro A., Noel S. K., Nomura I., Noone S., Sampson H. A., Schultz F., Sicherer S. H., Thompson C. C., Turner P. J., Venter C., Westcott-Chavez A. A., Greenhawt M. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139 (4): 1111–1126.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.966. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28167094.

Сведения об авторе:

Конобейцев Олег Хананович, гастроэнтеролог Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница», 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29; konobeitsev@mail.ru

Information about the author:

Oleg Kh. Konobeitsev, gastroenterologist of the Limited Liability Company "Medical Association "New Hospital"; 29 Zavodskaya str., Yekaterinburg, 620109, Russia; konobeitsev@mail.ru

Поступила/Received 10.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.11.2023

Принята в печать/Accepted 24.11.2023



Nutrilak[®]
PROALLERGY[®]

AMINO
ПОЛНОЦЕННОЕ ПИТАНИЕ
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АЛЛЕРГИИ

- AMINO** Оптимальный профиль аминокислот, максимально адаптирован к грудному молоку
- 40% СЦТ**
70 кКал – высокая калорийность
- Больше Омега-3 ДНА:** для роста и развития мозга и для подавления аллергического воспаления
- До 50% больше витаминов и минералов** для полноценного роста и развития
- Нет ограничения по возрасту – можно по необходимости применять старше года**

www.nutrilak.com

Информация только для медицинских работников.
Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание.
Перед введением необходимой смеси необходима консультация специалиста.

РЕКЛАМА

Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии

Ю. В. Диникина¹, <https://www.orcid.org/0000-0002-2003-0982>, dinikinayulia@mail.ru

Е. Н. Имянитов², <https://www.orcid.org/0000-0003-4529-7891>, evgeny@imyanitov.spb.ru

М. Б. Белогурова¹, <https://www.orcid.org/0000-0002-7471-7181>, deton.hospital31@inbox.ru

И. Л. Никитина¹, <http://www.orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Резюме

Введение. На сегодняшний день возрастает актуальность вопросов ранней и отдаленной токсичности противоопухолевой терапии, особенно у пациентов детского возраста. Осложнения лечения онкологических заболеваний могут являться причиной летальности, органичных нарушений различной степени тяжести, последующей инвалидизации, значимого негативного влияния на психосоциальную сферу и снижения качества жизни пациентов и их семей. Это определяет необходимость поиска факторов риска лекарственно-индуцированной токсичности и возможностей коррекции специфической и сопроводительной терапии, в том числе с применением новых лекарственных препаратов таргетной и иммунотерапии. Развитие технологий секвенирования генома человека и их внедрение в клиническую практику делают возможной индивидуализацию лечения на основании генетических особенностей человека. Фармакогеномика как отрасль фармацевтики и фармакологии играет одну из ключевых ролей в аспектах прогнозирования нежелательных явлений и резистентности к противоопухолевому лечению. Основными проблемами остаются ограниченное число проводимых исследований в данной области, малые и неоднородные когорты пациентов, относительная редкость онкологических заболеваний у детей, что обуславливает трудности при интерпретации получаемых данных и определении их клинической значимости.

Результаты. В статье представлены современные литературные данные о влиянии генетических вариаций на безопасность и эффективность противоопухолевой терапии у детей, их диагностической, терапевтической и прогностической ценности, а также возможности управления используемыми протоколами лечения, в том числе путем снижения их интенсивности.

Ключевые слова: дети, детская онкология, лекарственная безопасность, эффективность, фармакогеномика, генетические риски.

Для цитирования: Диникина Ю. В., Имянитов Е. Н., Белогурова М. Б., Никитина И. Л. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 50-56. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.007>

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

Pharmacogenomics in pediatric oncology: possibility to overcome drug-induced toxicity of anticancer treatment

Yulia V. Dinikina¹, <https://www.orcid.org/0000-0002-2003-0982>, dinikinayulia@mail.ru

Evgeny N. Imyanitov², <https://www.orcid.org/0000-0003-4529-7891>, evgeny@imyanitov.spb.ru

Margarita B. Belogurova¹, <https://www.orcid.org/0000-0002-7471-7181>, deton.hospital31@inbox.ru

Irina L. Nikitina¹, <http://www.orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

¹ Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia

² Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68 Leningradskaya str., Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russia

Abstract

Background. Short-term and long-term toxicities of anticancer treatment are of increasing relevance, especially in children. Adverse events of anticancer treatment can cause mortality, organ toxicity of varying severity, subsequent disability, significant negative impact on psychosocial functioning and quality of life of patients and their families. This warrants the need for research on risk factors of drug-induced toxicity and new therapeutic approaches aimed to minimize the negative effects of anticancer and concomitant therapy, including new targeted drugs and immunotherapy. The development of human genome sequencing technologies and its integration into clinical practice, make possible treatment personalification based on personal genetic variations. Pharmacogenomics, as a branch of pharmacetics and pharmacology, plays a key role in predicting drug-induced toxicity and resistance to anticancer treatment in each patient. The main problem is the limited number of clinical studies in this area, small and heterogeneous cohorts of patients and the relative rarity of malignancies in childhood, that makes difficult to interpret obtained data and determine their clinical significance.

Results. This article presents current literature data on clinically significant drug-gene associations and their therapeutic value on the safety and efficacy of anticancer therapy in pediatric patients, their diagnostic, therapeutic and prognostic value, as well as the opportunities of genome-guided managing treatment protocols, including option of rescue therapy.

Keywords: children, pediatric oncology, drug safety, effectiveness, pharmacogenomics, genetic risks.

For citation: Dinikina Yu. V., Imyanitov E. N., Belogurova M. B., Nikitina I. L. Pharmacogenomics in pediatric oncology: possibility to overcome drug-induced toxicity of anticancer treatment. *Lechaschi Vrach.* 2023; 12 (26): 50-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.007>

Conflict of interests. Not declared.

Основными факторами успешного лечения онкологических заболеваний у детей являются ранняя диагностика, возможность применения современных интенсивных протоколов лечения, а также эффективная сопроводительная терапия, позволяющая контролировать лекарственно-индуцированные осложнения.

Индивидуальные вариации ответа на лекарственную терапию

Согласно данным международной статистики, частота нежелательных явлений (НЯ) при применении противоопухолевой и иммунотерапии составляет от 8% до 67% случаев [1], являясь причиной инвалидизации в различные сроки после ее завершения. Примерами таковой могут быть снижение слуха, овариальная недостаточность, кардиотоксичность, неврологические нарушения различной степени тяжести [2]. Индивидуальные риски развития токсичности и неэффективности лечения делают неприемлемым подход «одно лекарство/одна доза для всех пациентов».

При этом следует отметить недостаточное количество проводимых исследований в отношении лекарственной токсичности у пациентов детского возраста. Очевидно, что данные, получаемые у взрослых пациентов, не могут быть напрямую транслированы на детскую популяцию ввиду индивидуальных особенностей детей на различных этапах развития [3]. Еще более 100 лет назад Abraham Jacobi указал на необходимость возраст-зависимой фармакотерапии, акцентируя внимание на различиях ответа на медикаментозное лечение в связи с происходящими анатомическими и физиологическими изменениями, влияющими на фармакокинетику и фармакодинамику (ФД) лекарственных средств (ЛС).

Помимо возраста, на метаболизм ЛС оказывают влияние такие индивидуальные параметры, как процентное распределение скелетных мышц, жира, воды, циркулирующих белков в организме человека [4, 5]. При этом эти эффекты будут реализовываться различным образом в зависимости от конкретной формы используемого ЛС (таблетки, раствор, суспензия и т. д.) [5]. В качестве примеров можно отметить изменения pH желудка, моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), различий в активности ферментов семейства P450, оказывающих влияние на метаболизм, а также незрелость гематоэнцефалического барьера у детей раннего возраста, способствующую его повышенной проницаемости

для ряда препаратов [5]. Также известно, что и молекулярные мишени ЛС могут подвергаться трансформации на разных стадиях развития человека, приводя к изменениям их ФД.

Клинически значимым признано влияние специализированных белков — участников системы биотрансформации и переносчиков ЛС на процессы их абсорбции и распределения, что может быть важно для безопасной и эффективной лекарственной терапии. Следует отметить, что экспрессия генов, принимающих участие в метаболизме ЛС, также может изменяться в зависимости от периода роста человека [6]. Вышесказанное подчеркивает необходимость учета фенотипических и генотипических особенностей конкретного пациента при назначении ЛС. Для изучения полиморфных фармакогенетически значимых локусов обычно используется анализ генов-кандидатов, а также полногеномный поиск значимых аллелей (genome-wide association studies, GWAS) [3, 4].

Общие представления о фармакогеномике (ФГ)

ФГ является отраслью фармацевтики и фармакологии. Эта область науки исследует вариации генов, ассоциированных с чувствительностью основного заболевания к проводимой терапии на клеточном, индивидуальном и популяционном уровне, а также их влияние на развитие токсичности. Секвенирование генома и анализ выявленных вариаций генов являются важнейшими инструментами ФГ [7].

Вариации в геноме человека встречаются по одной на 300-1000 нуклеотидов, а для всего генома человека характерно более 14 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) [8]. Уникальный набор полиморфных аллелей определяет индивидуальные особенности человека. Одно и то же ЛС в равной дозировке у одних пациентов может приводить к хорошему ответу на терапию, у других — к недостаточному, у третьих — к развитию серьезной токсичности или смерти. Многочисленные исследования показали, что существует также множество негенетических факторов, модифицирующих последствия применения ЛС. Это, в частности, факторы окружающей среды (радиация, химические вещества), образ жизни (курение, алкоголь, физические нагрузки), физиологические особенности (возраст, пол, функция почек, печени, беременность) [9]. Изменение ответа на проводимую терапию также может быть обусловлено использованием ее комбинированных режимов, возникновением межлекарственных взаимодей-

ствий, наличием сопутствующих заболеваний [7]. Помимо SNP, отдельную категорию полиморфизмов представляют вариации числа копий генов (copy number variation, CNVs) [10].

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) и Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) в настоящее время выделяют более 120 ЛС, для которых должны определяться генетические биомаркеры с целью регулировки дозирования и оценки рисков безопасности и эффективности лекарственной терапии. В качестве примера можно привести вариации гена *TPMT* (тиопурин-S-метилтрансфераза), влияющие на токсичность меркаптопурина, тиогуанина, производных платины и некоторых других препаратов [12, 13]. Существует международный интернет-ресурс, в котором отражаются основные фактические сведения о ФГ [14]. Эффективность фармакогенетических исследований зависит от нескольких факторов, в числе которых частота минорного аллеля или генотипа, уровень сопряженного с ними риска, размер выборки и т. д. [14]. Многие из обнаруженных ассоциаций отличаются недостаточной воспроизводимостью. Следует отметить, что исследования отдельных генов могут не давать полного представления о причинах токсичности ЛС, т. к. побочные эффекты лекарственных препаратов, как правило, связаны с целым комплексом биологических процессов [15].

Химиотерапевтические агенты, используемые при лечении опухолевых заболеваний, как правило, являются высокотоксичными, используются в комбинированных режимах терапии, часто в высоких дозах, что неминуемо приводит к развитию НЯ [1, 16]. При этом характерна высокая гетерогенность клинических проявлений даже у пациентов, получавших идентичные режимы противоопухолевой терапии. Ранняя токсичность химиотерапии (ХТ) является основной причиной удлинения периодов пребывания пациента в стационаре и негативного влияния на качество жизни в процессе лечения [17]. Частота хронических НЯ противоопухолевого лечения превышает 60%, при этом у примерно четверти пациентов наблюдается не менее трех осложнений, индуцированных терапией [18].

Особенность ХТ заключается в ее узком терапевтическом индексе, т. е. соотношении дозы ЛС, не вызывающей неприемлемые побочные эффекты, к дозе, приводящей к желаемому противоопухолевому эффекту. Важно отметить, что большая часть цитостатических и таргетных препаратов воздействует как на опухолевые, так и на нормальные клетки организма. Наибольшая токсичность наблюдается в отношении органов тканей, характеризующихся высокой скоростью клеточной пролиферации, — клеток костного мозга, волосных фолликулов, репродуктивных органов, слизистой оболочки ЖКТ. Установлена роль вариаций в генах, влияющих на всасывание, метаболизм, распределение и выведение ЛС [4, 19].

НЯ можно разделить на две категории. В первом случае НЯ определяются усилением фармакологического действия ЛС и демонстрируют типичную дозозависимость, при этом снижение дозы приводит к разрешению НЯ. Наиболее типичными примерами являются функциональные вариации в генах *TPMT*, *NUDT15*, *UGT1A1*, *DPYD*, которые могут учитываться для персонализации дозировок цитостатических препаратов [32]. Ко второй категории НЯ относятся идиосинкразические реакции, которые, как правило, являются иммуноопосредованными и не имеют дозозависимого эффекта — это приводит к безусловной необходимости отмены ЛС. Большая роль в их развитии отводится аллелям *HLA*. К таким НЯ можно

отнести лекарственно-индуцированное повреждение печени (амоксциллин-клавуланат — *HLA-A*02:01*), лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (ванкомицин — *HLA-A*32:01*), варианты тяжелой кожной токсичности (аллопуринол — *HLA-B*58:01*) и ряд других [32].

Фармакогеномика в детской онкологии

Большая часть проводимых исследований в области ФГ в онкопедиатрии сосредоточена на вариациях в генах метаболизма или транспорта ЛС [4, 14, 20, 21]. Большое внимание уделяется вариациям в системе генов, кодирующих ферменты цитохромов и влияющих на метаболизм практически всех ЛС, однако, как правило, строгой медицинской значимости подобные вариации не имеют в связи с наличием большого количества коллатеральных ферментативных каскадов [21]. Сходная ситуация наблюдается в отношении генов, кодирующих белки-транспортеры [21]. Некоторые из основных известных на сегодняшний день генов, определяющих токсичность и возможную эффективность ХТ в детской онкологии, представлены в табл. 1 [4].

В качестве примера перспективности фармакогенетических исследований в онкопедиатрии можно привести несколько работ. Bernsen и соавт. продемонстрировали взаимосвязь между вариациями в генах *NUDT15* и *TPMT* и токсичностью 6MP [21]. Urtasun и соавт. в пилотном исследовании, посвященном генетическим полиморфизмам в отношении токсичности и эффективности ХТ у детей до 18 мес, наиболее значимые корреляции определили для *MTHFR*, *ABCB1*, *TNFRSF11B*, *CYP2B6*, *CYP3A4*, *XPC*, *CDA*, *SLCO1B1* [3, 24]. Большая часть из них относилась к регуляторам процессов транспорта и метаболизма лекарственных препаратов, репарации ДНК и/или контроля супрессии опухоли, других клеточных функций [3]. Интересно, что для некоторых генов характерны ассоциации сразу с несколькими видами токсичности. Так, например вариант rs4880 GG гена *SOD2*, вовлеченного в метаболизм многих химиотерапевтических агентов (цисплатин, аспаргиназа, метотрексат, циклофосфамид), ранее ассоциированный с ототоксичностью, на сегодняшний день определяется и как фактор риска тромбоцитопении [3].

Серьезными НЯ, заслуживающими отдельного внимания, являются кардиоваскулярные осложнения, включающие артериальную гипертензию, аритмии, дисфункцию левого желудочка и сердечную недостаточность, которые могут манифестировать в отдаленном периоде после завершения противоопухолевой терапии с частотой 9–18% [22]. На сегодняшний день механизмы их развития не до конца определены, но очевидно, что генетические особенности предопределяют патогенез химиоиндуцированной кардиотоксичности путем воздействия на различные процессы в клетке, включая оксидативный стресс, воспаление, апоптоз, метаболизм [22].

Генетическая составляющая также определяет и индивидуальные отличия по частоте и степени тяжести возникновения ототоксичности у пациентов, получающих режимы ХТ с включением препаратов платины (цисплатин, карбоплатин) [15]. При этом как наиболее специфичные определены два гена — *TPMT* и *COMT*, ассоциированные с развитием тяжелой цисплатин-индуцированной потери слуха [15]. Возможность использования комбинации генотипов *TPMT* и *COMT* в качестве клинического теста для идентификации вероятности развития указанного осложнения продемонстрирована в исследовании Ross, при этом положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 92,9% и 48,6% соответственно [25]. Гены *ERCC1*, *ERCC2* также могут быть

Таблица 1

Основные гены, вовлеченные в процессы токсичности и эффективности ХТ, применяемой в детской онкологии [3, 4, 10, 14, 20-23] / Major genes associated with chemotherapy induced toxicity and treatment efficacy in pediatric oncology [3, 4, 10, 14, 20-23]

Класс ХТ	Лекарственные препараты	Гены	Примеры ассоциированных НЯ
Глюкокортико-стероиды		NR3C1	Повышение токсичности
		ABCB1	Жизнеугрожающие инфекционные осложнения
		BCL2L11	Остеонекроз
Тиопурины	6-меркаптопурин (6МР) 6-тиогуанин Азатиоприн	TPMT, NUDT15, APEX1	Миелосупрессия
		PACIN2	Риски гастроинтестинальной и гематологической токсичности
		ABCB1	Повышенная чувствительность к 6МР
Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат	MTHFR	Снижение клиренса, мукозит, миелосупрессия MTHFR C677T: риски печеночной токсичности, мукозита
		SLC01B1	Снижение клиренса метотрексата, повышение нефротоксичности, гепатотоксичности
		SLC19A1	Часто при синдроме Дауна, повышение чувствительности, увеличение гастроинтестинальной и гепатотоксичности
		DHFR, TYMS	Гематологическая токсичность
Другие противоопухолевые препараты (фермент)	L-Аспарагиназа	SLC7A13, MYBBP1A, YTHDC2, CNOT3, HLA-DRB1*07:01, HLA-DBQ1*02:02, HLA-DQA1*02:01	Высокий риск гиперчувствительности
		ADAMTS17, MYBBP1A, SPECC1, CPA2, ULK2, RGS6, SPINK1, CTRC	Высокий риск панкреатита
		PKD2L1, RIN3, RAB5B, RAB31, SPEF2, MPEP1, SLC39A12	Высокий риск тромбоза
		PNPLA3	Усиление гепатотоксичности
Платино-содержащие агенты	Цисплатин Карбоплатин Оксалиплатин Гептаплатин Лобоплатин	ERCC5	Резистентность к платиносодержащим рецидивам ХТ, снижение беспрогрессивной выживаемости
		ERCC1	Снижение выживаемости, нефротоксичность
		RPRD1B	Нейропатия
		ERCC2	Влияние на противоопухолевый эффект, значимое укорочение бессобытийной выживаемости. Нейтропения и гематологическая токсичность
		ACYP2	Выпадение волос, ототоксичность
		TPMT, GSTP1, ERCC1, ERCC2, XRCC1, COMT. Мутации в митохондриальных генах	Ототоксичность
Антрациклины	Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Митоксантрон	RARG, SLC28A3, SLC22A17, SLC22A7, UGT1A6, ABCC1, ABCC2, ABCC5, ABCB1, ABCB4, ABCG2, CBR3, CYP3A5, NOS3, CELF4, GSTM1	Кардиотоксичность
Препараты нитрозомочевины и алкилирующие агенты	Циклофосфамид	CYP2B6	Снижение клиренса циклофосфамида
	Ифосфамид	CYP2B6*6	Ифосфамид-индуцированная энцефалопатия; Хлорацетатадегид-ассоциированная токсичность
	Бусульфан	GSTA1*A2/A3, GSTA1*B1b*B1b	Увеличение клиренса бусульфана
Ингибиторы топоизомеразы I	Иринотекан	UGT1A1, UGT1A7	УТТ1A1*6/*6: тяжелая нейтропения, снижение ответа опухоли, укорочение беспрогрессивной выживаемости, общей выживаемости УТТ1A7*3/*3: высокая частота диарейного синдрома grIII
		CLC01B1	Продолжительная нейтропения
	Камптоцетин Топотекан	ABCC5, ABCG1	Гастроинтестинальная токсичность
Ингибиторы топоизомеразы II	Этопозид	Ассоциации не найдены	CYP3A4, CYP 3A5, UGT1A – участники процессов метаболизма и транспорта
Винкаалкалоиды	Винбластин Винкристин Виндезин Винорельбин Навельбин Винфлунин	CEP72, ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC10, SLC5A7, TUBB3	Периферическая нейропатия
	Цитарабин	CDA (rs3215400 del.del)	Повышение рисков нейтропении
Ингибиторы протеинкиназ	Иматиниб	CYP3A5*3, CYP3A4*18	Снижение рисков резистентности
		CYP2B6	15631GG/TT: утрата гематологического ответа; 15631GG: увеличение частоты НЯ

сопряжены с повышением ототоксичности, но в то же время могут иметь протективный эффект в отношении опухоли в связи со способностью препятствовать индукции апоптоза [15]. Продолжаются исследования в отношении и других групп генов и их вариаций, тем не менее на сегодняшний день они не имеют достаточной валидации и возможности применения в клинической практике [15].

Одним из основных препаратов в лечении онкологических заболеваний у детей является метотрексат, ассоциированный с большим спектром тяжелых осложнений. При этом следует отметить сохраняющуюся вероятность их развития даже при использовании его низких доз. Наиболее часто обсуждаемыми генами как причинными факторами развития НЯ на фоне терапии метотрексатом являются *MTHFR*, *SLCO1B1*, *SLC19A1*, *DHFR*, *TYMS* и ряд других, однако на сегодняшний день отсутствует единый консенсус в отношении степени предиктивного значения их полиморфизмов [3, 4, 10, 14, 20-23, 26, 27].

Интересной особенностью является различие в реализуемом эффекте (протективный или повышающий риск токсичности) в отношении конкретного ЛС в зависимости от полиморфизма одного и того же гена. Таковые корреляции были продемонстрированы в работе Urtasun и соавт. [3]. Так, например, вариант гена *ATIC* — rs4673993 ТТ был определен как повышающий риск развития анемии тяжелой степени, при этом в случае вариантов rs416853826 GA и rs4673993 ТТ этого же гена отмечен протективный эффект в отношении риска нейтропении и тромбоцитопении тяжелой степени соответственно [3]. Следует понимать, что воспроизводимость исследований в данной области остается невысокой — это связано с малыми выборками пациентов, различиями в режимах лечения и сочетанного назначения с другими ЛС, этнической гетерогенностью популяции, различиями временных интервалов оценки токсичности и/или сочетанием указанных факторов [23].

Практическая значимость выявления генетических полиморфизмов у онкологических пациентов

Генетические маркеры могут быть использованы для персонализации дозы ЛС, диагностики причин НЯ, стратификации объема обследования, регуляции сроков мониторинга и/или необходимости назначения протективных препаратов [22]. На сегодняшний день Консорциум по внедрению кли-

нической фармакогенетики в практику (CPIC) способствовал разработке 23 клинических рекомендаций, включающих 19 генов и 46 ЛС [28, 29], тогда как в Нидерландах Голландская рабочая группа по фармакогенетике (DPWG) определила 97 ассоциаций генов и ЛС [30]. Тем не менее необходимо отметить, что эти рекомендации преимущественно основаны на результатах исследований взрослых пациентов и не учитывают ряд противоопухолевых препаратов, используемых в детской практике [21]. Редкость онкологических заболеваний у детей и небольшая популяция пациентов в сочетании с разнообразием получаемых результатов молекулярно-генетических исследований на сегодняшний день обуславливают неопределенность в отношении клинической значимости генетического тестирования, а также трудности при интерпретации данных. Учитывая, что высокий уровень выживаемости в детской онкологии сопряжен с использованием интенсивных режимов ХТ, клиницисты зачастую не решаются упреждающе снижать используемые дозы ЛС из-за наличия предиктивных генетических вариантов, поскольку эффективность терапии и исход по основному заболеванию доминируют по степени значимости [21].

Следует отметить, что для ЛС, применяемых в качестве профилактики/лечения химиоиндуцированной токсичности, важными свойствами должны быть минимальная токсичность, отсутствие риска снижения противоопухолевого эффекта ХТ и эффективность. Примером таковой в детской онкологии может служить отопротекция с применением тиосульфата натрия на фоне терапии платиносодержащими агентами [15]. На сегодняшний день назначение является эмпирическим, тем не менее продолжены фармакогенетические исследования с целью возможной оптимизации выбора кандидатов на применение указанного ЛС [15]. Кардиопротективный эффект представлен Yang и соавт. для ряда генетических вариаций (например, NOS3 TT894) с подробным описанием их механизмов, а также возможностями разработки и применения новых ЛС с целью уменьшения или устранения кардиотоксического действия химиотерапевтических агентов [22].

Помимо прогнозирования токсических эффектов, применение ФГ высокоэффективно для предикции рисков рецидива заболевания. В качестве примера можно привести рецидивы острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), частота

Таблица 2
Примеры фармакогенетических тестов при ОЛЛ, одобренных FDA (адаптировано из [10]) / Examples of pharmacogenetic tests in ALL, approved by FDA (adopted from [10])

Ген	Вариант	Биологический эффект	Лекарственный препарат	Прогнозируемый эффект	Показания
<i>RARG</i>	rs2229774	Снижение подавления ключевой генетической детерминанты антрациклин-индуцированной кардиотоксичности	Антрациклины	Риск кардиотоксичности (антрациклин-индуцированная кардиотоксичность)	Для пациентов с ОЛЛ, получающих доксорубицин и даунорубицин
<i>SLC28A3</i>	rs7853758	Снижение экспрессии <i>SLC28A3</i> мРНК в моноцитах			
<i>UGT1A6*4</i>	rs17863783	30-100% снижения ферментативной активности			
<i>TPMT</i>	rs1800462 rs1800460	Низкая активность фермента	Тиопурины (тиогуанин)	Высокий риск миелосупрессии	Пациенты, получающие терапию тиопуринами
<i>NUDT15</i>	Rs116855232 Rs147390019 Rs186364861 Rs869320766 Rs766023281 K35E c.103A>G (no rsID) Rs746071566	Потеря функции <i>NUDT15</i> и снижение деградации активных тиопуриновых метаболитов			

которых, несмотря на достигнутые успехи при использовании комбинированной ХТ, составляет 15-20%, при этом сопровождается высоким уровнем летальности [10]. Лейкемические бласты при рецидиве, как правило, более устойчивы к ХТ как результат селекции устойчивых минорных субпопуляций к первой линии терапии, либо возникающие из разных субклонов с мутациями, приобретенными на фоне ХТ. Мутации, специфичные для рецидива ОЛЛ, описаны более чем в 12 генах, 46% из них — в генах *NT5C2*, *PRPS1*, *NR3C1*, *TP53* [31]. Примечательно, что *NT5C2* и *PRPS1* участвуют в метаболизме тиопуринов, а *NR3C1* — в реакции на глюкокортикоиды, что может свидетельствовать о том, что рецидив заболевания индуцируется дополнительными мутациями, приобретенными в период химиотерапевтического лечения [10, 31]. При этом каждый из генов будет определять свои клинические особенности течения заболевания, как, например, гиперэкспрессия *PRPS1* имеет связь с высоким числом лейкоцитов и положительным уровнем минимальной остаточной болезни [10]. Примеры фармакогенетических тестов при ОЛЛ, одобренных Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA), приведены в табл. 2.

Заключение

Вопросы генетического тестирования с целью прогнозирования рисков развития токсичности на фоне проведения противоопухолевой терапии становятся все более актуальными, особенно у пациентов детского возраста. Получаемые данные являются основой рациональной фармакотерапии, включающей в себя формирование алгоритмов лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, направленными на повышение его эффективности и снижение токсичности. Тем не менее следует подчеркнуть необходимость большего количества когортных исследований с целью получения валидированных данных для клинической практики. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301). Работа Е. Н. Имянитова поддержана грантом Российского научного фонда № 23-45-10038.

Funding. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301). E. N. Imanyitov is supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-45-10038).

Литература/References

1. Aagard L., Christensen A., Hansen E. H. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 70 (4): 481-491. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03682.x.
2. Clemens E., van der Kooi A. L. F., Broer L., van Dulmen-den Broeder E., Visscher H., Kremer L., Tissing W., Loonen J., Ronckers C. M., Pluijm S. M. F., Neggers S. J. C. M., Zolk O., Langer T., Zehnhoff-Dinnesen A. A., Wilson C. L., Hudson M. M., Carleton B., Laven J. S. E., Uitterlinden A. G., van den Heuvel-Eibrink M. M. The influence of genetic variation on late toxicities in childhood cancer survivors: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 126: 154-167. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.04.001.
3. Urtasun A., Olivera G. G., Sennndra L., Alino S. F., Berlanga P., Gargallo P., Hervas D., Balaguer J., Juan-Ribelles A., del Mar Andres M., Canete A., Herrero MJ. Personalized medicine in infant population with cancer: Pharmacogenetic pilot study of polymorphisms related to toxicity and response to chemotherapy. *Cancers* 2023; 15 (1424): 2-14. DOI: 10.3390/cancers1501424.
4. Elzagallaai A. A., Carleton B. C., Rieder M. J. Pharmacogenomics in Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2021; 61: 679-699. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151.
5. Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W., Blowey D. L., Leeder J. S., Kauffman R. E. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003; 349 (12): 1157-1167. DOI: 10.1056/NEJMra035092.
6. Brouwer K. L., Aleksunes L. M., Brandys B., Giacoia G. P., Knipp G., Lukacova V., Meibohm B., Nigam S. K., Rieder M., de Wildt S. N; Pediatric Transporter Working Group. Human Ontogeny of Drug Transporters: Review and Recommendations of the Pediatric Transporter Working Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98 (3): 266-287. DOI: 10.1002/cpt.176.
7. Franczyk B., Rysz J., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenetics of Drugs Used in the Treatment of Cancers. *Genes*. 2022; 13 (311): 2-31. DOI: 10.3390/genes13020311.
8. Roden D. M., George A. L. The genetic basis of variability in drug responses. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2002; 1: 37-44. DOI: 10.1038/nrd705.
9. Meyer U. A., Zanger U. M., Schwab M. Omics and drug response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2013; 53: 475-502. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010510-100502.
10. Barcenas-Lopez D. A., Mendiola-Soto D. K., Nunez-Enriquez J. C., Mejia-Arangure J. M., Hidalgo-Miranda A., Jimenez-Morales S. Promising genes and variants to reduce chemotherapy adverse effects in acute lymphoblastic leukemia. *Translational Oncology*, 2021; 14 (1): 100978. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100978.
11. Ahmed S., Zhou Z., Zhou J., Chen S.-Q. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genom. Proteom. Bioinform*. 2016; 14: 298-313. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.03.008.
12. Ehmann F., Caneva L., Prasad K., Paulmichl M., Maliepaard M., Llerena A., Ingelman-Sundberg M., Papaluca-Amati M. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharm. J*. 2015; 15: 201-210. DOI: 10.1038/tpj.2014.86.
13. Zineh I., Pacanowski M. A. Pharmacogenomics in the assessment of therapeutic risks versus benefits: Inside the United States. *Food and Drug Administration. Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther*. 2011; 31: 729-735. DOI: 10.1592/phco.31.8.729.
14. www.pharmgkb.org.
15. Brock P. R., Knight K. R., Freyer D. R., Campbell K. C. M., Steyger P. S., Blakley B. W., Rassek S. R., Chang K. W., Fligor B. J., Rajput K., Sullivan M., Newwelt E. A. Platinum-induced ototoxicity in children: A consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new international society of pediatric oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30 (19): 2408-2417. DOI:10.1200/JCO.2011.39.1110.
16. Elzagallaai A. A., Greff M., Rieder M. J. Adverse drug reactions in children: the double-edged sword of therapeutics. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2017; 101: 725-35. DOI: 10.1002/cpt.677.
17. Fakhry H., Goldenberg M., Sayer G., Aye S. S., Bagot K., et al. Health-related quality of life in childhood cancer. *J. Dev. Behav. Pediatr*. 2013; 34: 419-440. DOI: 10.1097/DBP.0b013e31828c5fa6.
18. Oeffinger K. C., Mertens A. C., Sklar C. A., Kawashima T., Hudson M. M., et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355: 1572-82. DOI: 10.1056/NEJMsa060185.
19. Mlakar V., Huezio-Diaz Curtis P., Satyanarayana Uppugunduri C. R., Krayinovic M., Ansari M. Pharmacogenomics in pediatric oncology: review of gene-drug associations for clinical use. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17 (9): 1502. DOI: 10.3390/ijms17091502.
20. Taylor Z. L., Vang J., Lopez-Lopez E., Oosterom N., Mikkelsen T., Ramsey L. B. Systematic Review of Pharmacogenetic Factors That Influence High-Dose

- Methotrexate Pharmacokinetics in Pediatric Malignancies. *Cancers*. 2021; 13 (2837): 1-20. DOI: 10.3390/cancers13112837.
21. Bernsen E. C., Haglertner M. M., Kouwenberg T. W., Hanff L. M. Pharmacogenomics as a Tool to Limit Acute and Long-Term Adverse Effects of Chemotherapeutics: An Update in Pediatric Oncology. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 1184. DOI: 10.3389/fphar.2020.01184.
 22. Yang X., Li G., Yang T., Guan M., An N., Yang F., Dai Q., Zhong C., Luo C., Gao Y., Das S., Xing Y., Shang H., Shang H. Possible susceptibility genes for intervention against chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and cellular longevity*. 2020; 2020: 4894625. DOI: 10.1155/2020/4894625.
 23. Tan Y., Kong Q., Li X., Tang Y., Mai H., Zhen Z., Zhou D., Chen H. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and methotrexate drug metabolism and toxicity. *Translational Pediatrics*. 2023; 12 (1). DOI: 10.21037/tp-22-671.
 24. Schulte R. R., Choi L., Urtrege N., van Driest S. L., Stein C. M., Ho R. H. Effect of SLC01B1 Polymorphisms on High-Dose Methotrexate Clearance in Children and Young Adults with Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Clin. Transl. Sci.* 2021; 14: 343-353. DOI: 10.1111/cts.12879.
 25. Ross C. J., Katzov-Eckert H., Dube' M. P., Brooks B., Rassekh S. R., Barhdadi A., Feroz-Zada Y., Visscher H., Brown A. M. K., Reeder M. J., Rogers P. C., Phillips M. S., Carleton B. C., Hayden M. R., CPNDS Consortium. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet.* 2009; 41 (12): 1345-1349. DOI: 10.1038/ng.478.
 26. Umerez M., Gutierrez-Camino A., Muñoz-Maldonado C., Martín-Guerrero I., García-Orad A. MTHFR polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on methotrexate therapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017; 10: 69-78. DOI: 10.2147/PGPM.S107047.
 27. Chae H., Kim M., Choi S. H., Kim S. K., Lee J. W., Chung N. G., Cho B., Kim Y. Influence of plasma methotrexate level and MTHFR genotype in Korean paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *J Chemother.* 2020; 32 (5): 251-259. DOI: 10.1080/1120009x.2020.1764280.
 28. Haidar C. E., Relling M. V., Hoffman J. M. Preemptively Precise: Returning and Updating Pharmacogenetic Test Results to Realize the Benefits of Preemptive Testing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 106 (5): 942-944. DOI: 10.1002/cpt.1613.
 29. Relling M. V., Schwab M., Whirl-Carrillo M., Suarez-Kurtz G., Pui C. H., Stein C. M., Moyer A. M., Evans W. E., Klein T. E., Antillon-Klumm F. G., Caudle K. E., Kato M., Yeoh A. E. J., Schmiegelow K., Yang J. J. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105 (5): 1095-1105. DOI: 10.1002/cpt.1304.
 30. KNMP apothekersorganisatie (2020). Pharmacogenetics (Accessed Accessed on December 01, 2019). Available from: <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1>.
 31. Li B., Brady S. W., Ma X., Shen S., Zhang Y., Li Y., Szlachta K., Dong L., Liu Y., Yang F., Wang N., Flasch D. A., Myers M. A., Mulder H. L., Ding L., Liu Y., Tian L., Hagiwara K., Xu K., Zhou X., Sioson E., Wang T., Yang L., Zhao J., Zhang H., Shao Y., Sun H., Sun L., Cai J., Sun H. Y., Lin T. N., Du L., Li H., Rusch M., Edmonson M. N., Easton J., Zhu X., Zhang J., Cheng C., Raphael B. J., Tang J., Downing J. R., Alexandrov L. B., Zhou B. S., Pui C. H., Yang J. J., Zhang J. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2020; 135 (1): 41-55. DOI: 10.1182/blood.2019002220.
 32. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Natur reviews genetics*. DOI: 10.1038/s41576-022-0057208.
 33. Nelson M. R., Johnson T., Warren L., Hughes A. R., Chisoe S., Xu C. F., Waterworth D. M. The genetics of drug efficacy: opportunities and challenges. *Reviews*. 2016; 17: 197-206. DOI:10.1038/nrg.2016.2.

Сведения об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., детский онколог, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, заведующая научно-

исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; dinikinayulia@mail.ru

Имянитов Евгений Наумович, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, генетик Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; evgeny@imyanitov.spb.ru

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской нейроиммуноонкологии Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; deton.hospital31@inbox.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; nikitina0901@gmail.com

Information about the authors:

Yulia V. Dinikina, Dr. of Sci. (Med.), pediatric oncologist, Head of the Department of chemotherapy of oncohematological diseases and bone marrow transplantation for children, Head of the Research laboratory of pediatric neuroimmuno-oncology at the world-class Scientific Center "Center for Personalized Medicine" at the Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; dinikinayulia@mail.ru

Evgeny N. Imyanitov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific department of tumor growth biology, geneticist of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68 Leningradskaya str., Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russia; evgeny@imyanitov.spb.ru

Margarita B. Belogurova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading researcher at the Research laboratory of pediatric neuroimmuno-oncology at the world-class Scientific Center "Center for Personalized Medicine" at the Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; deton.hospital31@inbox.ru

Irina L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology of Institute of Endocrinology, Head of the Department of Childhood Diseases with the Clinic of the Institute of Medical Education at the Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; nikitina0901@gmail.com

Поступила/Received 08.09.2023

Поступила после рецензирования/Revised 01.10.2023

Принята в печать/Accepted 09.10.2023

Проблема дефицита факторов противосвертывающей системы. Клинический пример

О. Б. Гордеева^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>, obr@yandex.ru

А. В. Доброток¹, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>, dobrotokav@gmail.com

И. В. Андреева³, <https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>, Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Е. В. Довгань⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2655-6192>, dovganrus@mail.ru

О. А. Егорова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6316-6046>, ola-egorova@yandex.ru

В. С. Каргин¹, <https://orcid.org/0000-0002-7584-1467>, kvc12.kargin@yandex.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

³ Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

⁴ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Смоленская областная клиническая больница; 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, 27

Резюме

Введение. В доступных зарубежных изданиях имеются сведения о высокой частоте смертности при развитии септических состояний у детей в случае дефицита факторов в системе естественных антикоагулянтов. Известно, что дефицит факторов противосвертывающей системы может быть врожденным и приобретенным. Врожденный дефицит встречается довольно редко, а приобретенный может наблюдаться на фоне воспалительных реакций при хронических, инфекционных заболеваниях, онкопатологии. Особую тревогу представляет отсутствие должного внимания к пациентам детской возрастной категории, клиническая картина тромбоза у которых может быть стертой. При этом именно у детей своевременная диагностика и профилактика, а также выявление риска таких событий могут сыграть ключевую роль в предотвращении инвалидизации. Тяжелыми осложнениями дефицита физиологических антикоагулянтов являются тромботические события и некрозы кожи. Представленный клинический случай описывает эпизод приобретенного дефицита протеина S у ребенка.

Цель работы. Провести анализ диагностически сложного клинического случая из реальной врачебной практики с целью привлечения внимания к проблеме дефицита физиологических антикоагулянтов приобретенного характера на фоне бактериальных осложнений после перенесенной вирусной инфекции у детей.

Методы и методы. В статье приводится описание клинического случая приобретенного дефицита фактора противосвертывающей системы, осложненного развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, некрозами кожи и тромбозом вен нижних конечностей после перенесенной вирусной инфекции у ребенка младшего возраста. Особенностью данного случая является дебют болезни с поражением кожи конечностей на фоне развития нарушений в тромбоцитарном и плазменном звене гемостаза при развивающемся дефиците компонентов плазменного звена гемостаза. Для установления диагноза пациенту проведено углубленное исследование системы гемостаза для уточнения дефицита факторов системы естественных антикоагулянтов (протеин С, протеин S, антитромбин III).

Заключение. Данное клиническое наблюдение показывает значимость тщательного сбора анамнеза и необходимость своевременного обследования пациента при развитии бактериальных осложнений после перенесенной вирусной инфекции. Также клинический случай демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода и преемственности между врачами различных специальностей в диагностике тяжелых нарушений свертывающей и противосвертывающих систем, что способствует адекватной оценке выявленных нарушений, прогнозу риска развития возможных осложнений (геморрагического и тромботического синдромов), сохранению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: противосвертывающая система, дефициты факторов, гемостаз, дети.

Для цитирования: Гордеева О. Б., Доброток А. В., Андреева И. В., Довгань Е. В., Егорова О. А., Каргин В. С. Проблема дефицита факторов противосвертывающей системы. Клинический пример. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 57-63. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.008>

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

The problem of deficiency of factors of the anticoagulant system.

Clinical case

Olga B. Gordeeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>, obr@yandex.ru

Albina V. Dobrotok¹, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>, dobrotokav@gmail.com

Irina V. Andreeva³, <https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>, Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Evgeniy V. Dovgan⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2655-6192>, dovganrus@mail.ru

Olga A. Egorova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6316-6046>, ola-egorova@yandex.ru

Vladimir S. Kargin¹, <https://orcid.org/0000-0002-7584-1467>, kvc12.kargin@yandex.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

³ Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia

⁴ Regional State Budgetary Healthcare Institution Smolensk Regional Clinical Hospital; 27 Gagarin ave., Smolensk, 214018, Russia

Abstract

Background. In available foreign publications, there is evidence of a high incidence of mortality in the development of septic conditions in children in case of deficiency of factors in the natural anticoagulant system. It is known that deficiency of factors in the anticoagulant system can be congenital and acquired. Congenital deficiency is quite rare, and acquired deficiency can be observed against the background of inflammatory reactions in chronic, infectious diseases, oncopathology. Of particular concern is the lack of proper attention to patients of children's age category, the clinical picture of thrombosis in which may be erased. At the same time, it is in children that timely diagnosis and prevention, as well as identifying the presence of a risk of such events, can play a key role in preventing disability. Severe complications of physiological anticoagulant deficiency are thrombotic events and skin necrosis. The presented clinical case describes an episode of acquired protein S deficiency in a child.

Objective. To analyse a diagnostically complex clinical case from real medical practice in order to draw attention to the problem of acquired physiological anticoagulant deficiency against the background of bacterial complications after viral infection in children.

Materials and methods. The article describes a clinical case of acquired deficiency of the anti-clotting system factor complicated by the development of DIC, skin necrosis and venous thrombosis of the lower limbs after a viral infection in a young child. The peculiarity of this case is the debut of the disease with skin lesions of the extremities against the background of the development of disorders in the platelet and plasma links of haemostasis with a developing deficiency of components of the plasma link of haemostasis. To establish the diagnosis, the patient underwent an in-depth study of the haemostasis system to clarify the deficiency of factors of the natural anticoagulant system (protein C, protein S, antithrombin III).

Conclusion. This clinical observation shows the importance of careful history taking and the necessity of timely examination of the patient when bacterial complications develop after a viral infection. The clinical case also demonstrates the importance of multidisciplinary approach and continuity between doctors of different specialities in the diagnosis of severe disorders of coagulation and anti-coagulation systems, which contributes to adequate assessment of the detected disorders, prediction of the risk of possible complications (haemorrhagic and thrombotic syndromes), and preservation of patients' quality of life.

Keywords: anti-clotting system, factor deficiencies, haemostasis, children.

For citation: Gordeeva O. B., Dobrotok A. V., Andreeva I. V., Dovgan E. V., Egorova O. A., Kargin V. S. The problem of deficiency of factors of the anticoagulant system. Clinical case. *Lechaschi Vrach.* 2023; 12 (26): 57-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.008>

Conflict of interests. Not declared.

Система гемостаза является многофункциональным звеном в системе поддержания жидкого состояния крови и предполагает образование тромбов при повреждении сосудистой стенки для уменьшения кровопотери и лизиса тромбов. Патология системы гемостаза — одно из самых частых патологических состояний, встречающихся в практической медицине.

Нарушения гемостаза отличаются значительным разнообразием. Они могут проявляться как самостоятельными синдромами, так и вторичными геморрагическими и тромботическими осложнениями при некоторых заболе-

ваниях (инфекционно-септических, сердечно-сосудистых, иммунных, болезнях крови, печени, почек). За формирование тромбов в организме отвечает свертывающая система, за растворение тромбов и предотвращение постоянного формирования новых отвечает система естественных антикоагулянтов (ЕАК). Среди основных факторов ЕАК выделяют: антитромбин III (АТIII), протеины С (РС) и S (PS), гепарин, α2-макроглобулин, α1-антитрипсин, ингибитор пути тканевого фактора. Благодаря антикоагулянтной системе кровь остается в жидком состоянии, а в месте повреждения сосуда образуется тромб. В ряде случаев выпадение

одного звена ЕАК может привести к возникновению тяжелых тромботических катастроф.

PS — гликопротеин, зависящий от витамина К. Этот белок выступает в качестве кофактора другого протеина — РС — сериновой протеазы, которая инактивирует факторы Va и VIIIa. Белок PS усиливает действие РС-опосредованной инактивации фактора Va, способствуя его связыванию с отрицательно заряженными фосфолипидами и впоследствии увеличивая скорость расщепления фактора Va (рис. 1) [1].

Дефицит PS может быть наследственным и приобретенным. Наследственный дефицит PS, вызванный мутацией/

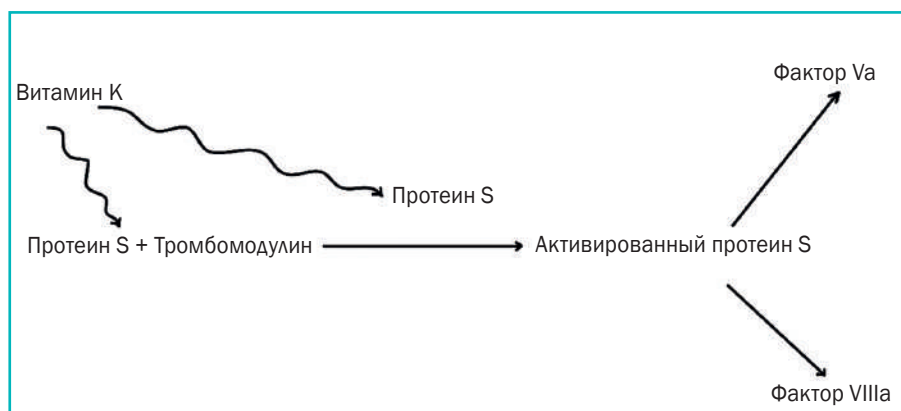


Рис. 1. Протеины С и S и их взаимодействие [предоставлено авторами] / Protein C and S and their interaction [provided by the authors]

циплинарного подхода и привлечения широкого круга специалистов (гематолога, гемостазиолога, инфекциониста, хирурга и других).

Клинический случай

Пациент М., мальчик, 3,5 лет, поступил в детское отделение с жалобами на «оттопыривание» левой ушной раковины, покраснение и отек в заушной области слева, боль в левом ухе, повышение температуры тела до 38,5 °C.

Анамнез заболевания: болен 5-6 суток. Заболевание началось с подъема температуры до 39 °C, клиники ринита. Получал симптоматическое лечение амбулаторно, клиника ринита купировалась, однако фебрильная лихорадка сохранялась. За день до госпитализации появилась боль в левом ухе, на следующий день возникло покраснение и отек в заушной области слева, «оттопыривание» левой ушной раковины, в связи с чем ребенок был госпитализирован.

Фармакологический анамнез: амбулаторно для купирования лихорадки применялся парацетамол (рекомендуемые суточные дозы препарата превышены не были), для лечения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) — свечи с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным *per rectum* в течение 4 дней, местно — ушные капли с феназоном и лидокаином.

Анамнез жизни: редкие ОРВИ. Травм и операции не было.

На момент поступления состояние средней степени тяжести. Температура тела 38,5 °C. **Status localis:** левая ушная раковина оттопырена. Пальпация заушной области слева умеренно болезненна. Кожа в заушной области розовая, мягкие ткани инфильтрированы, переходная складка сглажена. При пальпации флюктуации нет. Барабанная перепонка гиперемирована, инфильтрирована.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга патологического процесса в веществе головного мозга не выявлено. Тотальное снижение пневматизации ячеек пирамидок височных костей с обеих сторон. Отек клетчатки околоушной области слева.

В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз ($17,9 \times 10^9/\text{л}$), с нейтрофилезом (нейтрофилы $13,5 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови — повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 166,6 мг/л (РИ 0-5 мг/л), остальные показатели в пределах референсных интервалов (РИ). Назначена антибак-

телецией в гене *PROS1*, является ауто-сомно-доминантным. Это означает, что ребенок, который наследует только один мутантный ген *PROS1*, имеет повышенную вероятность развития симптомов дефицита PS (склонность к образованию тромбов) [2].

Выделяют три типа дефицита PS: тип I — низкий уровень как свободного, так и общего PS; тип II — снижение функциональной активности PS на фоне нормального уровня и свободного, и общего белка (качественный дефект); тип III — низкий уровень свободного, но нормальное содержание общего PS [3, 4].

Приобретенный дефицит может быть вызван различными факторами: из-за нарушения работы печени, дефицита витамина К, использования препаратов — антагонистов витамина К, при инфекции различной этиологии, воспалении, нефротическом синдроме, приеме гормональных препаратов, злокачественных новообразованиях, химиотерапии [5]. PS является важным защитником в контроле образования тромбина и фибринолиза [6].

Известно, что у новорожденных наблюдается физиологическое снижение уровня PS, а к 6-10 месяцам жизни его значения достигают уровня взрослого человека.

Одним из жизнеугрожающих осложнений дефицита факторов противосвертывающей системы является fulminantная пурпура (ФП), которая сопровождается развитием тромбозов мелких сосудов кожи и мягких тканей. При этом могут развиваться геморрагические некрозы конечностей [7]. При отсутствии своевременного и адекватного лечения ФП имеет быстропрогрессирующее течение и сопровождается

высокой летальностью за счет развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [8].

Выделяют три формы ФП — неонатальную, идиопатическую и острую инфекционную. Последняя возникает на фоне тяжелых бактериальных или вирусных инфекций и является самой распространенной. При этой форме ФП возникает дисбаланс естественных анти- и прокоагулянтов, обусловленный воздействием бактериальных эндотоксинов на клетки эндотелия сосудов, в результате чего уменьшается уровень PS, PC и AIII. Острая инфекционная ФП встречается в 10-20% случаев у пациентов с менингококциемией. Следует отметить, что *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* являются наиболее распространенными бактериальными триггерами, вызывающими острую инфекционную ФП. Реже ФП может возникать на фоне заболеваний, вызванных стрептококками группы А и В, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Plasmodium falciparum* и другими [9, 10]. Среди вирусных триггеров ФП следует отметить представителей семейства герпесвирусов (например, *Varicella zoster*). Наиболее редкой формой является идиопатическая ФП, ее точная распространенность неизвестна.

Диагностика ФП в ряде случаев затруднительна. Необходимо проведение дифференциального диагноза с такими заболеваниями, как варфаринный некроз, менингококцемия, некротизирующий фасциит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром токсического шока, тромбоз, васкулит и ряд других. Диагностика ФП требует мультидис-



Рис. 2. Первичный геморрагический элемент [предоставлено авторами] / Primary hemorrhagic element [provided by the authors]



Рис. 3. Геморрагические элементы в области левой голени с распространением на голеностопный сустав и на тыльной поверхности левой кисти [предоставлено авторами] / Hemorrhagic elements in the area of the left shin with spread to the ankle joint and on the dorsum of the left hand [provided by the authors]



Рис. 4. Участки некрозов кожных покровов на 10-е сутки (левая голень) [предоставлено авторами] / Areas of skin necrosis on the 10th day (left shin) [provided by the authors]

териальная терапия (меропенем — 20 мг/кг в сутки внутривенно).

На следующий день состояние без отрицательной динамики, не лихорадил. Вечером того же дня мама ребенка обратилась к дежурному врачу с жалобами на появление синяка на ноге у ребенка и его беспокойное поведение. Объективно: на правой голени, в области коленного сустава — геморрагические элементы до 2,5 см в диаметре (рис. 2). Изначально, со слов матери, после обеда появился единичный синяк на левой голени диаметром около 1,5 см, окруженный зоной неяркой гиперемии. Ребенок осмотрен врачом. По данным биохимии крови установлено повышение уровня СРБ до 154,4 мг/л (РИ — 0-5 мг/л), антистрептолизина-О — до 539 МЕ/мл (РИ < 200 МЕ/мл). Тест на прокальцитонин — отрицательный. В коагулограмме — гиперкоагуляция: протромбиновое время — 11,1 сек (РИ — 13-14,8); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 26 сек (РИ — 28,6-35,8), D-димер > 20,0 мкг/л (РИ — 0-0,44 мкг/л). Выполнен экспресс-тест на SARS-CoV-2 (Ag-ИМБИАН-ИХА), результат отрицательный.

Через 2 часа при осмотре выявлена отрицательная динамика в виде дальнейшего увеличения количества геморрагических элементов (до 5 штук) и их площади (до 10 см²). Ночью отмечена отрицательная динамика — геморрагический элемент в области левой голени стал разлитым, на всю переднюю поверхность

левой голени, и распространился на голеностопный сустав. Левая голень синюшно-багрового цвета, холодная на ощупь (рис. 3). Движения в коленных, голеностопных суставах ограничены из-за болевого синдрома, ребенок на ноги не встает. Появились геморрагические элементы на тыльной поверхности левой кисти.

Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, при этом данных за острую неврологическую патологию, острую аллергическую реакцию, патологию крови на момент осмотра не выявлено.

Учитывая молниеносный характер появления и распространения элемен-

Таблица 1
Коагулограмма, исследование агрегации тромбоцитов от 11.08.2022 г. [таблица составлена авторами] / Coagulogram, platelet aggregation study dated 08/11/2022 [table compiled by the authors]

Показатель	Результат	Референтные значения
Протромбин по Квику, %	51	70,0-120,0
Протромбиновое время, с	21,2	13,0-14,8
Международное нормализованное отношение	1,6	0,9-1,1
АЧТВ, с	41	28,6-35,8
Тромбиновое время, с	92,6	14,0-21,0
Фибриноген, г/л	0,6	1,62-4,01
D-димер, мкг/мл	> 20	0,09-0,53
AIII, %	127	101,0-131,0
PC, %	82	65,0-127,0
PS, %	10	63,0-120,0
Фактор Виллебранда, %	221	62,0-109,0
Фибрин-мономер, мкг/мл	61,69	1,65-5,08
Агрегация тромбоцитов		
Тромбин-активирующий пептид (тест)	31	73,0-97,0
АДФ (тест)	16	54,0-77,0
Арахидоновая кислота (тест)	31	81,0-89,0
Ристоцетин (тест)	39	61,0-108,0
Коллаген (тест)	25	73,0- 97,0

тов на коже, наличие у ребенка острого среднего отита с мастоидальной реакцией, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, значительного повышения уровня СРБ (> 150 мг/л), проводилась дифференциальная диагностика с септическим процессом, менингитом и менингококкемией. Выполнена спинномозговая пункция — ликвор без патологии (цитоз — 3 клетки/мм³). Проведено дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей — данных за тромбоз вен нижних конечностей не получено, артерии без патологии.

В дальнейшем ребенок был проконсультирован гематологом, рекомендован перечень обследований: фибрин-мономер, АПТ, РС, фактор Виллебранда, PS, агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфорной кислотой (АДФ), коллагеном, ристоцетином. Антибактериальная терапия продолжена меропенемом 20 мг/кг, то есть 340 мг 3 раза в сутки внутривенно, введен преднизолон 9 мг в 18 часов, в 24 часа — 20 мг (суточная доза за 10.08.2022 — 1,7 мг/кг/сутки).

На следующие сутки лихорадки не отмечалось, однако сохранялось тяжелое состояние по основному заболеванию. В коагулограмме — выраженная гипофибриногенемия (фибриноген — 0,6 г/л), повышение уровня D-димера > 20 мкг/л, фибрин-мономера, гипокоагуляция по внешнему и внутреннему пути свертывания. Установлен выраженный дефицит PS — 10% (PI — 63-120%).

Выявлена гипоагрегация тромбоцитов со всеми индукторами (тромбин, АДФ, арахидоновая кислота). Данные коагулограммы и результатов агрегации тромбоцитов представлены в табл. 1.

Проведено обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — незначительная гепато- и спленомегалия. При эхокардиоскопии патологии не выявлено. Проведено дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей — сегментарный тромбоз единичного притока большой подкожной вены (БПВ) по медиальной поверхности в верхней трети голени справа. Остальные вены на момент осмотра проходимы, сжимаемы. Патологии артерий не выявлено.

Со стороны левого уха, мягких тканей левой заушной области — положительная динамика.

С учетом данных динамики клинической картины и лабораторно-инструментального обследования проведена коррекция терапии: преднизолон — 36 мг/сутки (~ 2 мг/кг/сутки внутривенно струйно), свежемороженная плазма 170 мл (10 мл/кг внутривенно капельно), криопреципитат — 1 доза на 5 кг массы тела (3 ЕД) внутривенно струйно, менадион (8 мг/сутки внутривенно капельно), этамзилат натрия — 12,5%, 0,5 мл (62,5 мг) $\times 4$ раза в сутки, эноксапарин натрия (100 МЕ) 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно (максимально — 17 мг/сут), меропенем — 20 мг/кг, то есть 340 мг 3 раза в сутки внутривенно струйно.

На 3-и сутки пребывания в стационаре при дуплексном сканировании артерий и вен нижних конечностей выявлен окклюзивный тромбоз единичного притока БПВ правой голени, притока БПВ левой голени. Остальные вены на момент осмотра проходимы, сжимаемы. Патологии артерий не выявлено.

Доза свежемороженой плазмы увеличена до 30 мг/кг/сутки (250 мл 2 раза в сутки) внутривенно капельно.

Status localis: множественные очаги геморрагического пропитывания, находящиеся на тыльной поверхности левой кисти, медиальной части правой подколенной ямки, медиальной и латеральной поверхностях левой голени с переходом на тыльную поверхность стопы, а также в нижней трети левой голени. Наблюдается отечность левой голени за счет разлитого очага. Пальпаторно — пульсация на конечностях сохранена.

УЗИ сосудов нижней и верхней полых вен — без отклонений. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: приток БПВ справа не визуализируется, кровоток не определяется.

Выставлен диагноз: D68.5. ФП. Приобретенный дефицит PS. Вторичная коагулопатия. Тромбоз вен нижних конечностей.

Проведена коррекция терапии: замена меропенема на цефтриаксон с сульбактамом — 60 мг/кг внутривенно каждые 12 часов (замена антибиотика произведена в связи с переводом в другую медицинскую организацию); пентоксифиллин — 100 мг внутривенно 1 раз в сутки, далтепарин натрия — 2500 МЕ подкожно 2 раза в сутки, менадион натрия бисульфит — 10 мг внутривенно 1 раз в сутки.

На фоне проводимого лечения распространение некроза на конечностях прекратилось, гиперемия и отек уменьшились на 10-е сутки от манифестации, на раневых поверхностях появился струп. Заживление — с положительной динамикой (рис. 4).

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 13-е сутки после начала развития эпизода пурпуры с рекомендациями продолжить терапию низкомолекулярным гепарином до 6 месяцев под наблюдением гематолога по месту жительства. Заживление ран проходило удовлетворительно.

В мае 2023 г. пациенту проведено обследование в динамике. Данные расширенного исследования коагулограммы: протромбин по Квику — 90%, протромбиновое время — 14,5 с, международное нормализованное отношение



Рис. 5. Раневая поверхность в области левой голени, май 2023 г. [предоставлено авторами] / Wound surface in the left shin area, May 2023 [provided by the authors]

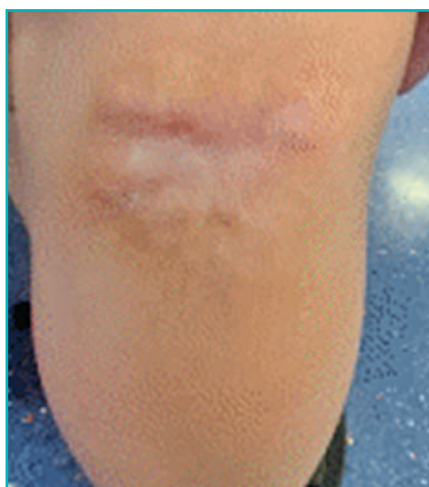


Рис. 6. Раневая поверхность подколенной области правой нижней конечности, май 2023 г. [предоставлено авторами] / Wound surface of the popliteal region of the right lower limb, May 2023 [provided by the authors]

ние — 1,05, АЧТВ — 35,1 с, тромбиновое время — 17,7 с, фибриноген — 3,58 г/л, D-димер — 0,49 мкг/мл, АПВ — 120%, PC — 92%, PS — 80%, фактор Виллебранда — 171%. Исследование агрегации тромбоцитов: тромбин-активирующий пептид-тест — 94U, АДФ-тест — 80U, тест с арахидоновой кислотой — 108U, ристоцетин-тест — 96U, коллаген-тест — 113U.

При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене V фактора (мутация Лейден) *R534Q G > A* (гетерозигота), а также полиморфизм в гене коагуляции — в гене фибриногена *FGB455 G > A* (гетерозигота). При дуплексном сканировании вен конечностей патологии не обнаружено. При объективном осмотре кожи обычной окраски, видны небольшие рубцы после заживления участков некроза, функция конечности сохранена (рис. 5–6). Самочувствие ребенка удовлетворительное. По результатам обследования родителей патологии в генах коагуляции и в коагулограмме не установлено.

Обсуждение

Дефицит белков противосвертывающей системы может осложниться тяжелым тромбгеморрагическим синдромом. Приобретенный дефицит PS, осложненный ФП и тромбозом вен, является редким состоянием. Лечение ФП заключается в максимально раннем начале и включает в себя следующий комплекс мероприятий: заместительная терапия (свежемороженая плазма, криопреципитат и пр.); антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины); симптоматическая терапия; хирургическое лечение местных проявлений (некрэктомия); лабораторный контроль; при наследственном дефиците — пожизненная антикоагулянтная и заместительная терапия [11].

В описанном клиническом случае речь идет об идиопатической ФП, развившейся через неделю после начала ОРВИ. При этом инфекционный процесс, вероятно, стал триггером, запустившим образование перекрестно-реагирующих антител к PS, что в итоге привело к дефициту этого естественного антикоагулянта. В процессе обследования ребенка выявлены нарушения в генах коагуляции: гетерозиготная мутация в гене FV (Лейден) *R534Q G > A* и гетерозиготная мутация в гене F (фибриногена) *FGB455 G > A*. Выявленные изменения в генах способны приводить к повышенному риску

тромбофилии, даже при гетерозиготной форме, причем сочетание полиморфизмов многократно увеличивает риск развития тромбозов. Именно этот факт и послужил основным моментом для развития патогенетического круга у данного ребенка.

В мировой литературе описано всего чуть более 50 случаев ФП с дефицитом PS, во время и после герпесвирусных инфекций у детей (в частности, ветряной оспы и инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа) [12–15].

В литературе имеются данные о пяти случаях развития идиопатической ФП в Великобритании. В каждом случае заболевание дебютировало через 7–10 дней после начала провоцирующей инфекции, с быстро прогрессирующей пурпурой, приведшей к развитию обширных участков некроза кожи. Заболевание осложнялось нарушением перфузии конечностей или пальцев (у 2 пациентов), периферической гангреной, приведшей к ампутации выше колена (у одного пациента), и дисфункцией основных органов, вызванной тромбозом сосудов с осложнениями, затрагивающими легкие (у 2 пациентов), сердце (у 1 пациента) или почки (у 1 пациента). Уровни PS практически не определялись на момент поступления и не изменялись в ответ на введение свежемороженой плазмы, несмотря на коррекцию других прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов. У всех пятерых детей были обнаружены аутоантитела классов IgM и IgG к PS, которые сохранялись в течение менее 3 месяцев после манифестации заболевания. Снижение концентрации антител к PS, (IgG) сопровождалось нормализацией уровня данного антикоагулянта [16].

В описанном нами случае определение антител классов IgM и IgG не проводилось, уровень PS у ребенка нормализовался через 1,5 месяца после манифестации ФП.

У нашего пациента при молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене V фактора (мутация Лейдена) *R534Q G > A* (гетерозигота), а также полиморфизм в гене коагуляции — в гене фибриногена *FGB455 G > A* (гетерозигота).

В представленном клиническом случае пусковым инфекционным агентом, вероятно, является стрептококк, так как имеются данные о повышении в анализе крови уровня антистрептолизина-О — 539 МЕ/мл (ПИ < 200). В свою очередь наличие выявленной мутации Лейдена

является отягощающим фактором развития тромботических событий у данного ребенка. В свете представленного клинического случая следует подчеркнуть слаженность, оперативность и преемственность оказания медицинской помощи ребенку. К сожалению, редкость развития этого жизнеугрожающего состояния и недостаток знаний о клинике ФП у большинства врачей затрудняют своевременную постановку диагноза и назначение адекватного лечения. Важно отметить, что своевременно установленный правильный диагноз и корректное вовремя назначенное лечение ФП, направленное на снижение активности тромбообразования на фоне проводимой заместительной терапии, позволили остановить прогрессирование тромбозов, ограничить зоны формирования некрозов и сохранить жизнь и здоровье пациента. На наш взгляд, крайне важной является возможность быстрого консультирования пациентов с подозрением на ФП специалистами в области патологии гемостаза. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Sim M. M. S., Wood J. P. Dysregulation of Protein S in COVID-19. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2022, Volume 35, Issue 3, 101376, ISSN 1521-6926. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101376>.
2. Majumder R., Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. Curr Opin Hematol. 2021; 28 (5): 339–344. DOI: 10.1097/МОН.0000000000000663. PMID: 34224431; PMCID: PMC8373800.
3. Bauduer F. Protein S deficiency in patients from the French Basque Country with various thrombotic conditions: a rarer inherited trait in autochthonous individuals? Journal of thrombosis and thrombolysis. 2018; 2 (46): 244–245.
4. Читанова Т. В. Ген PROS1: [Электронный ресурс] / ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/PROS1>. (Дата обращения: 31.07.2023). [Chitanova T. V. PROS1 gene: [Elektronnyy resurs] / GENOKARTA Geneticheskaya entsiklopediya. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/PROS1>. (Data obrashcheniya: 31.07.2023) (In Russ.)]
5. Sim M. M. S., Wood J. P. Dysregulation of Protein S in COVID-19. Best Pract Res Clin Haematol. 2022; 35 (3): 101376. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101376. Epub 2022 Aug 23.

- PMID: 36494145; PMCID: PMC9395234.
6. Ten Kate M. K., van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008; 14 (6): 1222-1228. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x. Epub 2008 May 7. PMID: 18479427.
 7. Colling M. E., Bendapudi P. K. Purpura Fulminans: Mechanism and Management of Dysregulated Hemostasis. *Transfus Med Rev*. 2018; 32: 69-76. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.10.001.
 8. Perera T. B., Murphy-Lavoie H. M. Purpura Fulminans. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2022.
 9. Hari Krishna J., Mohan A. Infectious purpura fulminans. *Indian J Med Res*. 2015; 141: 130-131. DOI: 10.4103/0971-5916.154523.
 10. Irfan Kazi S. G., Siddiqui E., Habib I., et al. Neonatal Purpura Fulminans, a rare genetic disorder due to protein C deficiency: A case report. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68: 463-465.
 11. Колтунов И. Е., Кешисьян Р. А., Петров М. А. и др. Хирургическое лечение раневых дефектов при фульминантной пурпуре. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко. 2017; 4 (2): 24-33. DOI: 10.2519/2408-9613-2017-4-2-24-33. [Koltunov I. E., Keshishyan R. A., Petrov M. A., et al. Surgical treatment of wound defects in fulminant purpura. *Wounds and wound infections*. Journal named after prof. B. M. Kostyuchenka. 2017; 4 (2): 24-33. DOI: 10.2519/2408-9613-2017-4-2-24-33. (In Russ.)]
 12. Nguyen P., Reynaud J., Pouzol P., et al. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *Eur J Pediatr*. 1994; 153: 646-649. DOI: 10.1007/BF02190684.
 13. Theron A., Dautremay O., Boissier E., et al. Idiopathic purpura fulminans associated with anti-protein S antibodies in children: a multicenter case series and systematic review. *Blood Adv*. 2022; 6: 495-502. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005126.
 14. Samman K., Le C. K., Michon B. An Atypical Case of Idiopathic Purpura Fulminans. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022; 44: 479-481. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002497.
 15. Mitchell C. A., Rowell J. A., Hau L., et al. A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of protein C. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1638-1642. DOI: 10.1056/NEJM198712243172606.
 16. Levin M., Eley B. S., Louis J., et al. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr*. 1995; 127: 355-363. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70063-3.

Сведения об авторах:

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н., заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научного клинического центра

№ 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; 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; obr@yandex.ru

Доброток Альбина Витальевна, сотрудник 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; daleavirnim@gmail.com

Андреева Ирина Вениаминовна, д.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28; Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Довгань Евгений Валерьевич, к.м.н., клинический фармаколог Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения Смоленская областная клиническая больница; 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, 27; главный внештатный клинический фармаколог г. Смоленска; dovganrus@mail.ru

Егорова Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, заведующая детским оториноларингологическим отделением Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения Смоленская областная клиническая больница; 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, 27; ola-egorova@yandex.ru

Каргин Владимир Сергеевич, к.фарм.н., лаборант-исследователь Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научного клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; kvc12.kargin@yandex.ru

Information about the authors:

Olga B. Gordeeva, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Scientific Clinical Center No. 2 at 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; 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; obr@yandex.ru

Albina V. Dobrotok, employee of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Scientific Clinical Center No. 2 at 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; dobrotokav@gmail.com

Irina V. Andreeva, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia; Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Evgeniy V. Dovgan, Cand. of Sci. (Med.), clinical pharmacologist of the Regional State Budgetary Healthcare Institution Smolensk Regional Clinical Hospital; 27 Gagarin ave., Smolensk, 214018, Russia; Chief freelance clinical pharmacologist of Smolensk; dovganrus@mail.ru

Olga A. Egorova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology; Head of the Children's Otorhinolaryngology Department at the Regional State Budgetary Healthcare Institution Smolensk Regional Clinical Hospital; 27 Gagarin ave., Smolensk, 214018, Russia; ola-egorova@yandex.ru

Vladimir S. Kargin, Cand. of Sci. (Pharm.), laboratory researcher of the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Scientific Clinical Center No. 2 at 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; kvc12.kargin@yandex.ru

Поступила/Received 05.10.2023

Поступила после рецензирования/
Revised 31.10.2023

Принята в печать/Accepted 02.11.2023

Клинико-статистические показатели заболеваемости детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения

Н. П. Проватар¹, <https://orcid.org/0000-0001-5555-8157>, provatarnatalia@gmail.com

Е. И. Каширская¹, <https://orcid.org/0000-0002-4271-543X>, kmn2001@mail.ru

Н. Ю. Танюшева², n.tanyushcheva@yandex.ru

В. Н. Кузьмин³, <https://orcid.org/0000-0003-4022-9814>, vnkuzmin@rambler.ru

Н. В. Ткачева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5203-3600>, tka4eva.natali@gmail.com

Л. А. Гончарова¹, sanomed@rambler.ru

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный технический университет; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 16

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Резюме

Введение. Состояние здоровья детей в современном обществе меняется под влиянием различных факторов и процессов. В значительной мере это относится к детям, рожденным посредством экстракорпорального оплодотворения. Данный метод репродуктивной технологии считается наиболее эффективным и оценивается по результативности родов. Однако важнейший аспект — состояние здоровья новорожденных после экстракорпорального оплодотворения — остается неизученным.

Цель работы. Выявить наиболее значимые патологические состояния у детей при многоплодной и одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы. Изучались результаты клинического и лабораторного исследования детей, рожденных в Астраханской области посредством экстракорпорального оплодотворения с 2016 по 2021 год, а также данные катамнеза детей, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения на протяжении 3 лет. Применялись методы клинического (включая соматометрию), лабораторного и статистического анализа.

Результаты. Обследованы 116 детей, рожденных посредством экстракорпорального оплодотворения, изучены их соматометрические показатели, оценка по шкале Апгар, заболеваемость и лабораторные показатели. Установлено, что многоплодная беременность от экстракорпорального оплодотворения представляет собой фактор высокого риска невынашивания плода и появления у новорожденных таких заболеваний, как преретинопатия и перинатальные поражения нервной системы. Кроме того, отеки, синдром, пиелонефрит, гестационный диабет и ожирение в анамнезе матерей, принимающих решение об использовании для зачатия метода экстракорпорального оплодотворения, с высокой долей вероятности предопределяет невынашивание плода или выявление у новорожденных перинатальных поражений нервной системы, анемии, преретинопатии.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, новорожденные, заболеваемость, многоплодие.

Для цитирования: Проватар Н. П., Каширская Е. И., Танюшева Н. Ю., Кузьмин В. Н., Ткачева Н. В., Гончарова Л. А. Клинико-статистические показатели заболеваемости детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 64–69. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.009>

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

Clinical and statistical indicators of the incidence of children born after in vitro fertilization

Natalia P. Provatar¹, <https://orcid.org/0000-0001-5555-8157>, provatarnatalia@gmail.com

Elena I. Kashirskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-4271-543X>, kmn2001@mail.ru

Nataliya Y. Tanusheva², n.tanyushcheva@yandex.ru

Vladimir N. Kuzmin³, <https://orcid.org/0000-0003-4022-9814>, vnkuzmin@rambler.ru

Natalya V. Tkacheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5203-3600>, tka4eva.natali@gmail.com

Lyudmila A. Goncharova¹, sanomed@rambler.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Technical University; 16 Tatishcheva Str., Astrakhan, 414056, Russia

³ 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

Background. The state of health of children in modern society is changing under the influence of various factors and processes. To a large extent, this applies to children born through in vitro fertilization. This method of reproductive technology is considered the most effective and is evaluated by the effectiveness of childbirth. However, the most important aspect — the state of health of newborns after in vitro fertilization, remains unexplored.

Objective. Purpose of the study was to identify the most significant pathological conditions in children with multiple and singleton pregnancies after in vitro fertilization.

Materials and methods. The results of a clinical and laboratory study of children born in the Astrakhan region through in vitro fertilization for the period from 2016 to 2021, as well as follow-up data of children conceived through in vitro fertilization for 3 years, were studied. Methods of clinical (including somatometry), laboratory and statistical analysis were used.

Results. 116 children born through in vitro fertilization were examined, their somatometric parameters, Apgar score, morbidity and laboratory parameters were studied. It has been found that multiple pregnancies In vitro fertilization is a high risk factor for miscarriage and the occurrence of neonatal diseases such as preretinopathy and perinatal lesions of the nervous system. In addition, edematous syndrome, pyelonephritis, gestational diabetes and obesity in the anamnesis of mothers who decide to use the in vitro fertilization method for conception, with a high degree of probability predetermines miscarriage or the detection of perinatal lesions of the nervous system, anemia, preretinopathy in newborns.

Keywords: In vitro fertilization, newborns, morbidity, multiple pregnancies.

For citation: Provatar N. P., Kashirskaya E. I., Tanyushcheva N. Yu., Kuzmin V. N., Tkacheva N. V., Goncharova L. A. Clinical and statistical indicators of the incidence of children born after in vitro fertilization. *Lechaschi Vrach.* 2023; 12 (26): 64-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.009>

Conflict of interests. Not declared.

Огромное достижение современной высокотехнологичной медицины — благополучное рождение детей после искусственного оплодотворения [3, 4], при этом наиболее эффективным методом признано экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [10].

ЭКО помогает решать проблемы не только отдельно взятой семьи, но и способствует улучшению демографической ситуации в стране, что представляется важным для современной России в условиях больших изменений в численности и составе населения, вызванных миграционными и иными процессами. В процессе лечения бесплодия методом ЭКО необходимо предусмотреть своевременную оценку рисков, обусловленных ростом числа новорожденных, зачатых с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, с тем, чтобы обеспечить готовность здравоохранения страны. При этом важнейший фактор в репродукции — состояние здоровья детей, рожденных в результате ЭКО, — изучался недостаточно и освещен в незначительном количестве работ, в большинстве своем за рубежом [7, 11, 12].

В современной педиатрии и неонатологии существует необходимость объективизации и стандартизации показателей состояния здоровья детей, поскольку это позволит вывести диагностику и прогнозирование целого ряда заболеваний на более высокий уровень [6, 2, 9].

Целью данного исследования было выявить наиболее значимые патологические состояния у детей при многоплодной и одноплодной беременности после ЭКО.

Материал и методы исследования

В исследование включены 116 новорожденных детей, зачатых с применением ЭКО в 2016-2022 гг. в Астрахани и Астраханской области. Катамнестические исследования включали данные клинического и лабораторного исследования на протяжении 3 лет в отделениях ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н. Н. Силищевой», а также в поликлиниках города. Учитывалось наличие хронических заболеваний матерей и особенности периода вынашивания. Проводился анализ журналов обращений, историй родов, стационарных и амбулаторных карт (форма 003/у и 112).

Изучались данные клинического осмотра и соматометрические показатели. Применялись современные методы медицинской статистики и статистической обработки с использованием программы Gretl, версия 09.08.2022, gretl-2022b-64.exe [5]. Все результаты были получены с соблюдением основных биоэтических норм и правил.

Результаты и их обсуждение

Большинство детей в изучаемой группе (71 ребенок, 65%) рождены от одноплодной беременности, 38 детей (35%) — от многоплодной. На первом этапе нашего исследования изучен анамнез матерей (90 пациенток) наблюдаемых новорожденных. Данные о наиболее часто встречающейся у них патологии приведены в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что в анамнезе матерей с многоплодной беременностью зафиксирован более высокий уровень различных патологий (в среднем 5,3 разной патологии на одну пациентку), чем в анамнезе женщин с одноплодной беременностью (3,9). Максимальное число патологий на одну пациентку в этой группе составило 11. В анамнезе таких матерей чаще встречаются преждевременные роды, токсикоз, угрозы выкидышей. Полученные данные позволяют предположить, что многоплодная беременность является не только особенностью ЭКО, но и результатом решения женщины, осознающей риски повторного вынашивания плода.

Вторым этапом нашего исследования стало изучение состояния здоровья детей этих же матерей после многоплодной и одноплодной беременностей посредством ЭКО.

В обеих изучаемых группах преобладали мальчики. Средний срок гестации составлял 31,5 недели, хотя доношенными родились только 61,5% детей. В 38,5% случаев наблюдались различные степени недоношенности (от XI до IV степени по классификации А. И. Хазова).

При рождении все дети оценивались по шкале Апгар. На первой минуте максимальный показатель составил 8 баллов, минимальный — 3 балла; среднее значение — 6,4 балла. На пятой минуте жизни средний показатель шкалы Апгар был равен 7,1 балла, максимальное значение — 9 баллов, минимальное — 5 баллов.

Средняя масса тела при рождении различалась у доношенных и недоношенных детей и составляла 2707 г. Длина тела была от 32 до 52 см. В среднем этот показатель соответствовал нижней границе нормы. Измерение длины окружности головы показало среднюю величину 29,3 см. Сравнительные данные приведены в табл. 2.

В процессе первичного осмотра и наблюдения в перинатальном периоде выявлено значительное количество соматической патологии новорожденных, зачатых с использованием ЭКО; наиболее часто встречающиеся патологические состояния отражены в табл. 3.

Таблица 1
Клинико-анамнестические характеристики матерей [таблица составлена авторами] / Clinical and anamnestic characteristics of mothers [table compiled by the authors]

Патология матери	Число матерей с патологией					
	с многоплодной беременностью		с одноплодной беременностью		Всего	
	абсолютный показатель, п (чел)	относительный (%) (п/19) × 100	абсолютный показатель, m (чел)	относительный (%) (m/71) × 100	абсолютный показатель, p (чел)	относительный (%) (p/90) × 100
Анемия беременных	8	42	30	42	38	42
Пиелонефрит у матери	4	21	11	15	15	17
Вирусное носительство	2	21	21	30	25	28
Гестационный диабет	6	32	19	27	25	28
Отечный синдром	7	37	23	32	30	33
Угроза прерывания беременности	11	58	32	45	43	48
Патология плаценты	6	32	13	18	19	21
Острая респираторная вирусная инфекция у матери	4	21	11	15	15	17
Ожирение у матери	3	16	7	10	10	11

Таблица 2
Антропометрические показатели новорожденных [таблица составлена авторами] / Anthropometric indicators of newborns [table compiled by the authors]

Выборка	Показатель					
	кол-во детей	пол		вес, г	рост, см	окружность головы, см
		м	д			
Основная (дети после ЭКО)	109	69	40	2707 ± 824	48,3 ± 5,7	33,4 ± 3,7
Дети от многоплодной беременности после ЭКО	38	26	12	2153 ± 695	44,7 ± 5,4	31,6 ± 3,7
Дети от одноплодной беременности после ЭКО	71	43	28	3002 ± 732	50,2 ± 4,8	34,4 ± 3,3

Таблица 3

Заболеваемость у детей после ЭКО [таблица составлена авторами] / Morbidity in children after IVF [table compiled by the authors]

Выявленные заболевания, в % к общей численности новорожденных в соответствующей группе	Течение беременности	
	Одноплодная беременность	Многоплодная беременность
Недоношенность	22,5	24,4
Поражения центральной нервной системы	54,9	86,8
Поражения дыхательной системы	12,7	44,7
Поражение органов кроветворения	59,1	55,3
Поражение органов зрения	12,7	47,4
Врожденные пороки развития	12,7	26,3
Прочие патологии	62,0	71,1

Наиболее часто встречались, в том числе и сочетаясь между собой, следующие заболевания: различные варианты поражения центральной нервной системы (ЦНС), неонатальная желтуха, анемия новорожденных и преретинопатия. Сравнительные показатели наиболее часто встречающейся патологии новорожденных после ЭКО представлены в табл. 4.

Все нозологические формы чаще встречались у матерей с многоплодной беременностью, что подтверждает исследование А. И. Малышкиной и Е. А. Матвеевой с соавт. (2019), за исключением неонатальной желтухи. Такая существенная патология, как анемия новорожденных [1], в обеих группах отмечена одинаково и часто сочетается с другими нозологическими формами.

Для решения поставленной нами задачи необходимо соотнести наиболее часто встречающиеся заболевания новорож-

денных между собой и с наиболее часто возникавшими антенатальными и перинатальными факторами. Для этого составлены четырехпольные таблицы сопряженности, вероятная связь между данными в анамнезе матерей (количество плодов в беременности, пол будущего новорожденного, ожирение, гестационный сахарный диабет – ГСД, вирусоносительство, анемия, пиелонефрит, отечный синдром, угрозы выкидыша, патология плаценты, острая респираторная вирусная инфекция) и выявленной патологией новорожденных (анемия, недоношенность, преретинопатия, неонатальная желтуха, перинатальные поражения ЦНС) анализировалась последовательно парными комбинациями. Для каждой пары показателей рассчитан χ^2 -критерий Пирсона и точный тест Фишера. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Обнаружена высокая вероятность возникновения анемии новорожденного, зачатого методом ЭКО, у матерей с гестозом, отечным синдромом ($\chi^2 = 11,0797$, $p = 0,0009$). Выявлена стойкая зависимость между доношенностью при ЭКО и пиелонефритом у матери ($\chi^2 = 4,4509$, $p = 0,0349$). Снижение гестационного ввозраста и, следовательно, недоношенность более вероятны при многоплодной беременности ($\chi^2 = 17,5831$, $p = 0,00003$).

Преретинопатия новорожденных, зачатых с применением ЭКО, в значительной степени детерминирована наличием у матери ГСД ($\chi^2 = 5,2958$, $p = 0,0214$) и многоплодной беременностью ($\chi^2 = 15,9867$, $p = 0,00006$).

Вместе с тем статистический анализ указывает на то, что причиной перинатальных поражений ЦНС у новорожденного могут быть ожирение матери ($\chi^2 = 3,8471$, $p = 0,0214$), ГСД матери ($\chi^2 = 7,4507$, $p = 0,0063$), многоплодность беременности ($\chi^2 = 9,5510$, $p = 0,001998$).

Проведенные нами исследования и статистический анализ результатов позволили определить частоту и зависимость таких наиболее важных состояний, как анемия и перинатальные поражения ЦНС, которые, безусловно, оказывают

Таблица 4

Сравнительные характеристики основной патологии у новорожденных после ЭКО [таблица составлена авторами] / Comparative characteristics of the main pathology in newborns after IVF [table compiled by the authors]

Патологии новорожденных	Число новорожденных									
	от матерей с многоплодной беременностью				от матерей с одноплодной беременностью				Всего	
	абсолютный показатель новорожденных с патологией в группе, n (чел.)			относительный (%) (n/19) × 100	абсолютный показатель новорожденных с патологией в группе, m (чел.)			относительный (%) (m/71) × 100	абсолютный показатель, p (чел.) (n + m)	относительный (%) (p/90) × 100
	мальчики (n1)	девочки (n2)	всего (n)		мальчики (m1)	девочки (m2)	всего (m)			
Недоношенность	15	9	24	63	11	5	16	22	40	44
Перинатальные поражения	18	6	24	63	15	8	23	32	47	52
Желтуха неонатальная	14	6	20	53	18	11	29	41	49	54
Преретинопатия недоношенных	12	6	18	47	6	3	9	10	27	30
Ранняя анемия недоношенных	5	4	9	24	8	1	9	10	18	20

доминирующее воздействие на дальнейший рост и развитие детского организма, зачатого посредством ЭКО.

Выводы

1. Дети, рожденные посредством ЭКО в Астрахани и Астраханской области, демонстрировали более высокую заболеваемость у матерей с многоплодной беременностью.

2. Возникновение у детей, рожденных посредством ЭКО, перинатальных поражений ЦНС, анемии и преретинопатии с высокой долей вероятности обусловлено невынашиванием у женщин, страдающих пиелонефритом, ГСД и ожирением с отечным синдромом.

3. Невынашивание плода или перинатальные поражения ЦНС, анемия, преретинопатия новорожденных достоверно чаще встречаются у женщин, принявших решение о многоплодной беременности после ЭКО. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Альферович Е. Н., Грак Л. В. Анемии у новорожденных детей : учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2021. 23 с.
[Alferovich E. N., Grak L. V. Anemia in newborn children: an educational and methodical manual. Minsk: BSMU, 2021. 23 p. (In Russ.)]
- Беляева И. А., Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Эфендиева К. Е., Каркашадзе Г. А., Дедюкина Е. С., Серебрякова Е. Н., Константиныди Т. А., Гогберашвили Т. Ю., Молочников А. И. Отдаленное развитие и здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы современной педиатрии. 2022; 21 (2): 72-82.
[Belyaeva I. A., Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A., Efenndieva K. E., Karkashadze G. A., Dedyukina E. S., Serebryakova E. N., Konstantinidi T. A., Gogberashvili T. Yu., Molodchenkov A. I. Long-term development and health of children conceived with the help of assisted reproductive technologies. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2022; 21 (2): 72-82. (In Russ.)]
- Винокурова Е. А. Вспомогательные репродуктивные технологии: влияние на здоровье ребенка. Медицинская наука и образование Урала. 2020; т. 21, 3 (103): 116-119.
[Vinokurova E. A. Assisted reproductive technologies: impact on the health of the child. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2020; v. 21, 3 (103): 116-119. (In Russ.)]
- Коган И. Ю., Вартанова И. В. Экстракорпоральное оплодотворение. Практическое руководство для врачей / Под ред. И. Ю. Коган. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 368 с.
[Kogan I. Yu., Vartanova I. V. In vitro fertilization. A practical guide for doctors / Edited by I. Y. Kogan. M.: GEOTAR-Media, 2021. 368 p. (In Russ.)]
- Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / Сост.: А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, В. П. Масенко, И. В. Жиров, С. Н. Наконечников, С. Н. Терешенко. М.: РКНПК, 2012. 42 с.
[Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and postgraduates of medical educational institutions, researchers / Comp.: A. G. Kochetov, O. V. Liang, V. P. Masenko, I. V. Zhiron, S. N. Nakonechnikov, S. N. Tereshchenko. M.: RKNPK, 2012. 42 p. (In Russ.)]
- Кулаков В. И. Репродуктивное здоровье населения России. Гинекология. 2017; 1 (19): 6-7.
[Kulakov V. I. Reproductive health of the population of Russia. Ginekologiya. 2017; (1) 19: 6-7. (In Russ.)]
- Лодырева М. С., Балыкова Л. А., Радынова С. Б., Ледяйкина Л. В., Назарова И. С., Кеняйкина А. Г. Характеристика перинатального периода у детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Современные проблемы науки и образования. 2019; 6. Электронный ресурс. Дата обращения 11.03.2020.
[Lodyreva M. S., Balykova L. A., Radynova S. B., Ledyakina L. V., Nazarova I. S., Kenyakina A. G. Characteristics of the perinatal period in children born as a result of assisted reproductive technologies. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2019; 6. Electronic resource. Accessed 11.03.2020. (In Russ.)]
- Малышкина А. И., Матвеева Е. А., Филькина О. М., Ермакова И. С. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (1): 39-45.
[Malyshkina A. I., Matveeva E. A., Filkina O. M., Ermakova I. S. The state of health of children of the first year of life born after in vitro fertilization. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2019; 64 (1): 39-45. (In Russ.)]
- Паюк И. И. Интегрированная оценка состояния здоровья детей, рожденных после применения метода экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2012. 19 с.
[Payuk I. I. Integrated assessment of the health status of children born after the use of the method of in vitro fertilization: author. dis. Sciences. Minsk, 2012. 19 p. (In Russ.)]
- Klemetti R., Sevón T., Gissler M., Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. American Academy of Pediatrics. 2006; 118.

Accessed: 23.05.2022. Access by link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079550/>.

11. Djuwantono T., Aviani J. K., Permadi W., et al. Risk of neurodevelopmental disorder in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurodev Disord.* 2020; 12 (1): 33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09347-w>.
12. Wessel J.A., Mol F., Danhof N. A., et al. Birthweight and other perinatal outcomes of singletons conceived after assisted reproduction compared to natural conceived singletons in couples with unexplained subfertility: follow-up of two randomized clinical trials. *Hum. Reprod.* 2021; 36 (3): 817-825. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa298>.

Сведения об авторах:

Проватар Наталья Петровна, аспирант кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; provatarnatalia@gmail.com

Каширская Елена Игоревна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; kmn2001@mail.ru

Танюшева Наталья Юрьевна, д.э.н., доцент кафедры экономики и управления предприятием Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный технический университет, 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 16; n.tanyushcheva@yandex.ru

Кузьмин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель центра перинатальных инфекций, кафедра репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; vnkuzmin@rambler.ru

Ткачева Наталья Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный

медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; tka4eva.natali@gmail.com

Гончарова Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; sanomed@rambler.ru

Information about the authors:

Natalia P. Provatar, PhD student of the Department of Pediatrics and Neonatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; provatarnatalia@gmail.com

Elena I. Kashirskaya, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia kmn2001@mail.ru

Nataliya Yu. Tanyusheva, Dr. of Sci. (Econ.), Associate Professor of the Department of Economics and Enterprise Management at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Technical University, 16 Tatishcheva Str., Astrakhan, 414056, Russia; n.tanyushcheva@yandex.ru

Vladimir N. Kuzmin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Perinatal Infections, Department of Reproductive Medicine and Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; vnkuzmin@rambler.ru

Natalya V. Tkacheva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery with a postgraduate course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; tka4eva.natali@gmail.com

Lyudmila A. Goncharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Surgery at the at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; sanomed@rambler.ru

Поступила/Received 28.09.2023

Поступила после рецензирования/Revised 18.10.2023

Принята в печать/Accepted 23.10.2023

Грипп у детей Астраханской области

Р. С. Аракельян¹, <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543, rudolf_astrakhan@rambler.ru

А. Е. Маслянинова², <http://orcid.org/0000-0003-0908-950X>, anna30med@yandex.ru

Д. Н. Касаткин³, <http://orcid.org/0009-0004-0282-406X>, kasatkinden@yandex.ru

Н. А. Аббасова¹, <http://orcid.org/0009-0006-6985-8402>, nurlanaabbasova@yandex.ru

Х. Х. Саадиева¹, <http://orcid.org/0009-0001-2079-8705>, hanipatsaadeeva@gmail.com

А. Д. Кункашева¹, <http://orcid.org/0009-0009-2425-4703>, karina2000896@gmail.com

К. К. Нурушева¹, <http://orcid.org/0009-0004-8589-9509>, karina2000896@gmail.com

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области Детская городская поликлиника № 4; 414024, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, 66, корп. 2

³ Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области; 414028, Россия, Астрахань, ул. Адмирала Нахимова, 207Б

Резюме

Цель работы. Провести ретроспективный анализ по возрастной заболеваемости детского населения Астраханской области за 2018–2022 гг. с целью повышения эффективности проведения профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Для изучения по возрастной заболеваемости проведен анализ медицинской документации (история болезни ф. № 003/у) 3436 детей, обратившихся за медицинской помощью в Государственное бюджетное учреждения здравоохранения Астраханской области «Детская городская поликлиника № 4» и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги». В зависимости от возраста дети распределены на группы: от 8 месяцев до 1 года – I группа (n = 288), от 1 до 7 лет – II группа (n = 1927), от 7 до 17 лет – III группа (n = 1221). Исследовательская работа проводилась на базах Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. В течение анализируемого периода более 60% всех случаев заболевания гриппом относились к детям (67,1%). Эти случаи были зарегистрированы в трех возрастных группах: от 8 месяцев до 1 года, от 1 года до 7 лет и от 7 до 17 лет. Зарегистрированные случаи гриппа у детей относятся к периоду с 2018 по 2022 год. Заболеваемость детей первой возрастной группы составила 8,4% (n = 288), второй – 56,1% (n = 1927), третьей – 35,5% (n = 1221). Наибольшая заболеваемость была зафиксирована в 2019 г. и составила 34,6% (n = 1098). В этом году заболеваемость была следующей: первая группа – 7,7% (85 случаев), вторая – 58,7% (n = 644), третья – 33,6% (n = 369). Самая низкая заболеваемость у детей была зарегистрирована в 2022 г. – 7,8% (n = 273), при этом в первой группе она составила 16,8% (n = 46), во второй – 39,9% (n = 109), а в третьей – 43,3% (n = 118). Большинство случаев гриппа было зарегистрировано у детей, проживающих в городской черте, – 93,6% (n = 3216). При этом первая группа составила 6,6% (n = 211), вторая – 57,3% (n = 1846), третья – 36,1% (n = 1159). В сельских районах наиболее подвержена заболеванию третья возрастная группа – 63,9% (n = 141) случаев, вторая группа составляет 23,5% (n = 51), а первая – 12,6% (n = 28).

Заключение. Исходя из данных, можно сделать вывод, что вирус H3N2(A) был наиболее распространенным штаммом гриппа среди детей с 2018 по 2022 гг. Основные симптомы гриппа у детей включали повышение температуры, слабость, быструю утомляемость, головную боль, миалгии или артралгии. Некоторые дети также жаловались на боль при глотании, насморк, кашель, рвоту и диарею. Эти данные помогут лучше понять характер гриппа у детей и принять соответствующие меры для его предотвращения и лечения. Забота о здоровье детей должна быть приоритетом для всех – родителей, медицинских работников и сотрудников государственных органов. Только совместными усилиями мы сможем снизить заболеваемость гриппом среди детей и создать более здоровое будущее для нашего общества.

Ключевые слова: грипп, *Orthomyxoviridae*, дети, заболеваемость, эпидемиологическая ситуация, клинические проявления, вакцинация, свиной грипп, грипп типа A(H1N1), угроза пандемии.

Для цитирования: Аракельян Р. С., Маслянинова А. Е., Касаткин Д. Н., Аббасова Н. А., Саадиева Х. Х., Кункашева А. Д., Нурушева К. К. Грипп у детей Астраханской области. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 70–75. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.010>

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

Flu in children of the Astrakhan region

Rudolf S. Arakelyan¹, <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543, rudolf_astrakhan@rambler.ru

Anna E. Maslyaninova², <http://orcid.org/0000-0003-0908-950X>, anna30med@yandex.ru

Denis N. Kasatkin³, <http://orcid.org/0009-0004-0282-406X>, kasatkinden@yandex.ru

Nurlana A. Abbasova¹, <http://orcid.org/0009-0006-6985-8402>, nurlanaabbasova@yandex.ru

Khanipat Kh. Saadueva¹, <http://orcid.org/0009-0001-2079-8705>, hanipatsaadueva@gmail.com

Arina D. Kunkasheva¹, <http://orcid.org/0009-0009-2425-4703>, karina2000896@gmail.com

Karina K. Nurusheva¹, <http://orcid.org/0009-0004-8589-9509>, karina2000896@gmail.com

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Children's City Polyclinic No. 4; 66 b. 2 N. Ostrovsky str., Astrakhan, 414024, Russia

³ Federal Budgetary Healthcare Institution Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan Region; 207B Admiral Nakhimov str., Astrakhan, 414028, Russia

Abstract

Objective. The purpose of the study was to perform a retrospective analysis of the age-related morbidity of the children's population of the Astrakhan region for 2018–2022 in order to increase the effectiveness of preventive measures.

Materials and methods. To study the age-related morbidity, an analysis of medical documentation (case history f. no. 003/y) was carried out in 3436 children who sought medical help from the State Medical Institution of State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Children's City Polyclinic No. 4 and the State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Regional Infectious Clinical Hospital named after A. M. Nichogi. Depending on the age, the children were divided into groups: from 8 months to 1 year – group I (n = 288), from 1 to 7 years – group II (n = 1927), from 7 to 17 years – group III (n = 1221). The research work was carried out on the bases of the Federal Budgetary Healthcare Institution Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan Region and the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Federation.

Results. During the analyzed period, more than 60% of all cases of influenza related to children (67.1%). These cases were registered in three age groups: from 8 months to 1 year, from 1 year to 7 years and from 7 to 17 years. The reported cases of influenza in children relate to the period from 2018 to 2022. The incidence of children of the first age group was 8.4% (n = 288), the second group – 56.1% (n = 1927), and the third group – 35.5% (n = 1221). The highest incidence was recorded in 2019 and amounted to 34.6% (n = 1098). This year, the incidence was as follows: the first group – 7.7% (85 cases), the second group – 58.7% (n = 644) and the third group – 33.6% (n = 369). The lowest incidence in children was registered in 2022 and amounted to 7.8% (n = 273), where the first group was 16.8% (n = 46), the second group was 39.9% (n = 109), and the third group was 43.3% (n = 118). The majority of cases of influenza were registered in children living in urban areas – 93.6% (n = 3216). At the same time, the first group was 6.6% (n = 211), the second group was 57.3% (n = 1846), and the third group was 36.1% (n = 1159). In rural areas, the third age group with 63.9% (n = 141) cases is the most susceptible to the disease, the second group is 23.5% (n = 51), and the first group is 12.6% (n = 28).

Conclusion. Based on the data, it can be concluded that H3N2(A) influenza was the most common strain of influenza among children in the period from 2018 to 2022. The main symptoms of influenza in children included fever, weakness, fatigue, headache, myalgia or arthralgia. Some children also complained of pain when swallowing, runny nose, cough, vomiting and diarrhea. These data will help to better understand the nature of influenza in children and take appropriate measures to prevent and treat it. Taking care of children's health should be a priority for everyone – parents, medical professionals and government agencies. Only through joint efforts will we be able to reduce the incidence of influenza among children and create a healthier future for our society.

Keywords: influenza, *Orthomyxoviridae*, children, morbidity, epidemiological situation, vaccination, swine flu, influenza type A(H1N1), pandemic threat, clinical manifestations.

For citation: Arakelyan R. S., Maslyaninova A. E., Kasatkin D. N., Abbasova N. A., Saadueva Kh. Kh., Kunkasheva A. D., Nurusheva K. K. Flu in children of the Astrakhan region. *Lechaschi Vrach*. 2023; 12 (26): 70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.010>

Conflict of interests. Not declared.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ), такие как грипп, являются наиболее распространенными проблемами детства [1].

Вирусы гриппа, принадлежащие к семейству *Orthomyxoviridae*, считаются одними из основных вирусов, ответственных за эти заболевания. Вирусы гриппа бывают трех типов — А, В и С. Вирус типа А имеет много подтипов с различной комбинацией 17 Н и 10 N антигенов. Вирусы типов В и С не имеют известных подтипов [2].

Например, известны подтипы *H1N1*, *H3N2* и *H5N1*. Именно вирус гриппа *H1N1* вызвал первую пандемию в 1918 г., заразив 500 миллионов человек и унеся жизни 50–100 миллионов, что составляло 3–5% населения планеты [3]. Пандемия гриппа *H1N1* свиного происхождения, зарегистрированная в 2009 г., привела к гибели около 17 000 человек по всему миру. Это напоминает нам о важности бдительности и подготовки к возможным пандемиям в будущем [4].

Существует несколько типов вирусов гриппа, но наиболее опасным и вирулентным является грипп типа А. Этот тип вируса способен вызывать пандемии, так как он может заражать различные виды, включая человека, птиц, свиней и коней. Вирусы гриппа типа А характеризуются высокой изменчивостью и мутациями в своем геноме, что приводит к появлению новых штаммов. Это объясняет, почему каждый год появляются новые варианты гриппа и почему сезонные вспышки заболевания происходят в разное время и с разной степенью тяжести [5, 6].

Вирусы гриппа типа В, в отличие от типа А, заражают только людей и не имеют известного резервуара в животном мире. Они обычно вызывают более легкую форму заболевания по сравнению с вирусами типа А и способны вызывать эпидемии, но не пандемии. Генетический материал вирусов типа В меняется медленнее, что позволяет разрабатывать более стабильные вакцины против этого типа гриппа. Хотя вирусы гриппа типа А представляют наибольшую угрозу, именно они вызывают пандемии, вакцины против гриппа типа В также необходимы для защиты населения от эпидемий и сезонных вспышек. Благодаря более стабильному генетическому материалу вирусов типа В, разработка вакцин против них может быть более успешной и эффективной [7].

Вирусы гриппа типа С провоцируют наименее тяжелые формы заболевания и редко вызывают эпидемии. Они также менее изменчивы по сравнению с типами А и В. Вирусы гриппа типа С обычно не дают серьезных осложнений и редко требуют госпитализации. Хотя вирусы гриппа типа С вызывают менее тяжелые формы заболевания, необходимо продолжать исследования и разработку вакцин против этого типа гриппа. Это поможет предотвратить распространение вируса и защитить людей от возможных осложнений [8].

В настоящее время у людей циркулируют вирусы гриппа *A/H1N1*, *A/H3N2* и гриппа типа В. Передача гриппа происходит воздушно-капельным путем от инфицированного человека или через прямой контакт с человеком или фомитами [9].

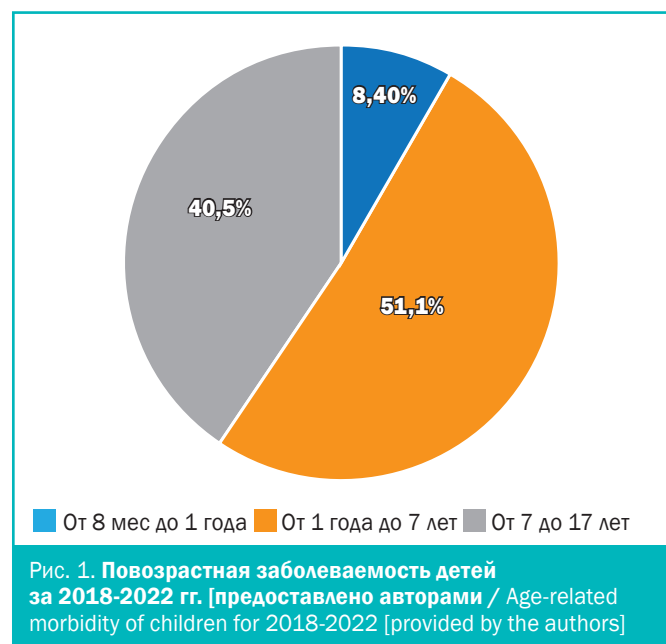
Клинически грипп характеризуется острой лихорадкой, ознобом, насморком, кашлем, болью в горле, головной болью и миалгией. В основном лихорадочная болезнь длится 3–4 дня с разрешением заболевания в течение 7–10 дней [10].

Для подтверждения гриппа, помимо клинических особенностей заболевания, используются различные методы

лабораторной диагностики. Одним из таких методов является культивирование вируса. Это процесс, при котором изучаемый материал (например, образец слизи из носоглотки или бронхиального секрета) помещается в специальные среды, благоприятные для роста и размножения вируса. Если вирус гриппа присутствует в образце, то он начинает активно размножаться, что позволяет обнаружить и идентифицировать его. Другим методом лабораторной диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот метод позволяет амплифицировать (увеличивать количество) вирусной ДНК или РНК в образце, что делает ее обнаружение более простым и надежным. ПЦР-тесты могут быть специфическими для определенного вида гриппа, что позволяет точно его идентифицировать. Также используются тесты на наличие специфических нейтрализующих антител в крови. Зараженный гриппом организм начинает производить антитела для борьбы с вирусом. Эти антитела могут быть обнаружены в крови пациента и служат подтверждением наличия гриппа. Важно отметить, что лабораторное подтверждение гриппа не требуется во всех случаях. Для большинства пациентов с легкими симптомами гриппа диагностика основывается на клинических признаках и анамнезе [11].

Терапия зависит главным образом от тяжести заболевания. Легкие случаи можно лечить дома, соблюдая покой, потребляя достаточное количество жидкости и проводя поддерживающую терапию (например, парацетамол при лихорадке и мышечных болях). Ацетилсалициловой кислоты (АСК) следует избегать из-за риска развития синдрома Рея. В легких случаях не следует прибегать к госпитализации и назначению противовирусных препаратов [12].

Детям с факторами риска, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, а также требующим госпитализации необходимо обеспечить гидратацию, оксигенацию, прием жаропонижающих и противовирусных препаратов. При ухудшении общего состояния, длительной лихорадке или ее рецидивах следует заподозрить вторичную бактериальную инфекцию [13].



Для борьбы с гриппом важно применять профилактические меры, такие как регулярное мытье рук, избегание контакта с больными людьми, прививки и использование масок во время эпидемий. Прививки являются эффективным способом предотвращения заболевания и распространения гриппа. Они разрабатываются на основе прогноза наиболее вероятных штаммов гриппа, которые могут циркулировать в данном сезоне [14].

Грипп остается значительной проблемой общественного здравоохранения, но современные методы профилактики и лечения помогают снизить его влияние на здоровье людей. Продолжение исследований и разработка новых методов борьбы с гриппом будут способствовать улучшению нашей способности предотвращать и контролировать это заболевание.

Целью данного исследования было провести ретроспективный анализ по возрастной заболеваемости детского населения Астраханской области за 2018-2022 гг. с целью повышения эффективности профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Для изучения возрастной заболеваемости проведен анализ медицинской документации (история болезни ф. No 003/у) 3436 детей, обратившихся за медицинской помощью в ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 4» и ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги».

В зависимости от возраста дети распределены на группы: от 8 месяцев до 1 года – I группа (n = 288), от 1 до 7 лет – II группа (n = 1927), от 7 до 17 лет – III группа (n = 1221) (рис. 1)

Исследовательская работа проводилась на базах ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» и ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования и их обсуждение

Грипп ежегодно затрагивает население Астраханского региона с сентября по апрель. Основной пик заболеваемости приходится на период с декабря по март. Особую тревогу вызывает высокий уровень заболеваемости гриппом среди детей. Действительно, в течение анализируемого периода более 60% всех случаев заболевания гриппом относилось к детям (67,1%). Эти случаи были зарегистрированы в трех возрастных группах: от 8 месяцев до 1 года, от 1 года до 7 лет и от 7 до 17 лет. Зарегистрированные случаи гриппа у детей относятся к периоду с 2018 по 2022 гг.

Заболеваемость детей первой возрастной группы составила 8,4% (n = 288), второй – 56,1% (n = 1927), третьей – 35,5% (n = 1221) (рис. 2).

Из графика видно, что наибольшая заболеваемость была зафиксирована в 2019 г. и составила 34,6% (n = 1098). В этом году заболеваемость была следующей: первая группа – 7,7% (85 случаев), вторая – 58,7% (n = 644), третья – 33,6% (n = 369).

Самая низкая заболеваемость у детей была зарегистрирована в 2022 г. – 7,8% (n = 273), где первая группа составила 16,8% (n = 46), вторая – 39,9% (n = 109), третья – 43,3% (n = 118).

Большинство случаев гриппа было зарегистрировано у детей, проживающих в городской черте, – 93,6% (n = 3216).

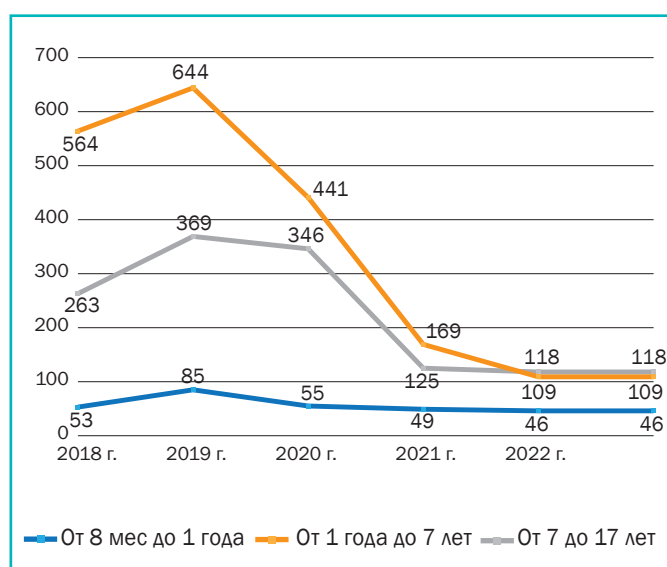


Рис. 2. Заболеваемость гриппом среди детей за 2018-2022 гг. [предоставлено авторами] / The incidence of influenza among children in 2018-2022 [provided by the authors]

При этом первая группа составила 6,6% (n = 211), вторая – 57,3% (n = 1846), третья – 36,1% (n = 1159).

Согласно полученным данным, наибольшее количество случаев гриппа было зафиксировано в Ленинском районе Астрахани, составив 32,7% от общего числа эпизодов (n = 1053). В этом районе также отмечается различная заболеваемость по возрастным группам: 8,6% (n = 89) случаев заболевания относятся к детям первой группы, 52,9% (n = 559) – второй и 38,5% (n = 405) – третьей.

Трусовский район, напротив, имеет почти в два раза меньшую заболеваемость гриппом – 16,7% (n = 533). В этом районе наибольшее число заболеваний приходится на вторую возрастную группу – 91,6% (n = 489).

Кировский и Советский районы Астрахани имеют примерно одинаковую заболеваемость гриппом: 23,0% (n = 739) и 27,6% (n = 891) соответственно.

Проведен анализ заболеваемости гриппом в районах Астраханской области. Здесь общее число случаев составляет 6,4% (n = 220). Наиболее подвержена заболеванию третья группа с 63,9% (n = 141) случаев, вторая составляет 23,5% (n = 51), первая – 12,6% (n = 28) (табл.).

Заболеваемость гриппом в Астрахани и ее районах имеет свои особенности. Так, Ленинский район города наиболее подвержен гриппу, в то время как Трусовский район имеет низкую заболеваемость. Ситуация в Кировском и Советском районах схожа.

При анализе данных за указанный период видно, что грипп H3N2(A) был наиболее распространен среди детей, составляя 57,7% (n = 1984) от общего числа случаев гриппа. Этот штамм превышал другие штаммы гриппа во всех описываемых периодах. На втором месте по распространенности среди детей находился штамм В, который составлял 25,9% (n = 891). Штаммы H1N1(A) и H1N2(A) регистрировались у детей с намного меньшей частотой – 9,1% (n = 309) и 7,3% (n = 252) соответственно.

Таблица

Повозрастная заболеваемость детского населения в сельских районах Астраханской области за 2018-2022 гг. [таблица составлена авторами] / Age-related morbidity of the child population in rural areas of the Astrakhan region for 2018-2022 [table compiled by the authors]

Годы	Детская заболеваемость			
	Общее число эпизодов	Повозрастная заболеваемость		
		8-12 мес	1-7 лет	7-17 лет
2018	13	—	4	9
2019	43	2	26	15
2020	55	6	11	38
2021	51	9	8	34
2022	58	11	2	45
Всего	220	28	51	141

Клинически грипп у детей проявлялся различными симптомами. Наиболее распространенными во всех возрастных группах были повышение температуры до 38-39 °C и слабость, которые наблюдались у 100% (n = 3436) детей. Быстрая утомляемость была отмечена у 87,6% детей (n = 3009), а головная боль – у 87,4% (n = 3007) детей второй и третьей возрастных групп. Миалгии или артралгии, то есть боль в мышцах или суставах, были отмечены у 82,9% (n = 2854) детей второй и третьей групп. Дети второй и третьей групп также жаловались на боль при глотании – данный симптом отмечался у 37,4% (n = 1285). Остальные симптомы, такие как насморк и/или заложенность носа, кашель, рвота и диарея, были отмечены у 22,8% (n = 783), 21,3% (n = 737), 18,9% (n = 654) и 2,5% (n = 91) детей всех возрастных групп соответственно.

Стремительное расширение масштабов вакцинопрофилактики гриппа в России является важной профилактической задачей. Данный метод позволит значительно сократить заболеваемость и общий экономический ущерб от гриппа. Массовая вакцинопрофилактика гриппа имеет несколько важных преимуществ. Во-первых, она способствует снижению избыточной смертности, которая наблюдается в осенне-зимний и весенний периоды из-за осложнений, связанных с гриппом. Вакцинация помогает предотвратить развитие серьезных осложнений и спасает жизни людей. Во-вторых, вакцинопрофилактика направлена на защиту неорганизованных детей младшего возраста, школьников 5-11 классов, студентов средних и высших учебных заведений, а также работающего населения, включая работников птицеводческих хозяйств и других профессиональных групп. Эти группы населения особенно уязвимы перед гриппом, поэтому их защита является приоритетной [15].

Массовая вакцинопрофилактика гриппа – эффективный способ снижения заболеваемости и смертности от этого опасного вируса. Постепенное увеличение охвата иммунизацией позволит значительно сократить экономический ущерб и предотвратить серьезные осложнения. Все граждане, особенно дети, школьники, студенты и работающие люди, должны осознать важность вакцинации и принять участие в ежегодной вакцинопрофилактике, чтобы защитить себя и своих близких от гриппа [16].

Выводы

1. H3N2(A) был наиболее распространенным штаммом гриппа среди детей в период с 2018 по 2022 гг.

2. Основные симптомы гриппа у детей включали повышение температуры, слабость, быструю утомляемость, головную боль, миалгии или артралгии. Некоторые дети также жаловались на боль при глотании, насморк, кашель, рвоту и диарею. Эти данные помогут лучше понять характер гриппа у детей и принять соответствующие меры для его предотвращения и лечения.

3. Забота о здоровье детей должна быть приоритетом для всех – родителей, медицинских работников и государственных органов. Только совместными усилиями мы сможем снизить заболеваемость гриппом среди детей и создать более здоровое будущее для нашего общества. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Афанасьева О. И., Головачева Е. Г., Милькин К. К. и др. Клиническая характеристика гриппа у детей в современном мегаполисе. Детские инфекции. 2009; 3: 10-13.
[Afanasyeva O. I., Golovacheva E. G., Milkint K. K., etc. Clinical characteristics of influenza in children in a modern metropolis. Detskie infektsii. 2009; 3: 10-13. (In Russ.)]
2. Mukherjee S., Sen S., Nakate P. C., Moitra S. Management of swine flu (H1N1) outbreak and its treatment guidelines. Community Acquir Infect. 2015; 48: 71-78.
3. Taubenberger J. K., Morens D. M. 1918 influenza: the mother of all pandemics. Emerg Infect Dis. 2006; (12): 15-22.
4. Iotikar S., Nadkar M. Y. H1N1 revisited after six years: then and now. J Assoc Physicians India. 2015; (63): 41-43.
5. Грачева А. Г. Грипп у детей и возможные пути решения проблемы. Поликлиника. 2006; 1: 4-7.
[Gracheva A. G. Influenza in children and possible solutions to the problem. Poliklinika. 2006; 1: 4-7. (In Russ.)]
6. Кареткина Г. Пандемический грипп: возможности профилактики и лечения. Врач. 2009; 11: 4-7.
[Karetkina G. Pandemic influenza: possibilities of prevention and treatment. Vrach. 2009; 11: 4-7. (In Russ.)]
7. Кижло Л. Б., Шуняева Е. В., Емельянова А. Н. и др. Характеристика летальных исходов от пандемического гриппа А(H1N1) в Забайкальском крае. Журнал инфекционной патологии. 2010; 17 (3): 76-78.
[Kizhlo L. B., Shunyaeva E. V., Emelyanova A. N. et al. Characteristics of deaths from pandemic influenza A (H1N1) in the Trans-Baikal Territory. Zhurnal infektsionnoi patologii. 2010; 17 (3): 76-78. (In Russ.)]
8. Феклисова Л. В. Клинические особенности, профилактика и лечение гриппа у детей. Педиатрия. 2002; 6: 88-92.
[Feklisova L. V. Clinical features, prevention and treatment of influenza in children. Pediatriya. 2002; 6: 88-92. (In Russ.)]
9. Ленева И. А. Пандемический вирус гриппа 2009 H1N1 и современные противогриппозные препараты. Русский медицинский журнал. 2010; 6: 597-59.
[Leneva I. A. Pandemic influenza virus 2009 H1N1 and modern anti-influenza drugs. Russkii medicinskii zhurnal. 2010; 6: 597-599. (In Russ.)]

10. Диагноз внебольничной пневмонии выставлен согласно клиническим критериям, указанным в «Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей». М., 2009.
[The diagnosis of community-acquired pneumonia was made according to the clinical criteria specified in the Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. Moscow, 2009. (In Russ.)]
11. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии. М.: GEOTAR-Медиа, 2008. С. 16–44.
[Deeva E. G. Flu. On the threshold of a pandemic. M.: GEOTAR-Media, 2008. P. 16–44. (In Russ.)]
12. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича, А. А. Соминной. СПб: Боргес, 2003. 244 с.
[Influenza and other respiratory infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy. Edited by O. I. Kiselev, I. G. Marinich, A. A. Somina. St. Petersburg: "Borges", 2003. 244 p. (In Russ.)]
13. Glezen W. P. Emerging infections: pandemic influenza. Epidemiol. Rev. 1996; (18) 1: 64–76.
14. Simonsen L. Pandemic influenza and mortality: past evidence and projections for the future. L. Simonsen, D. R. Olson, C. Viboud. The threat of pandemic influenza: are we ready? Institute of Medicine. 2004; 16: 412.
15. Беляев А. Л., Слепушкин А. Н., Бурцева Е. И., Феодоритова, Е. Л. Необходимость расширения масштабов вакцинопрофилактики гриппа в России. Здоровоохранение. 2007; 2: 153–156.
[Belyaev A. L., Slepushkin A. N., Burtseva E. I., Feodoritova E. L. The need to expand the scale of influenza vaccination in Russia. Zdravookhranenie. 2007; 2: 153–156. (In Russ.)]
16. О профилактике инфекционных заболеваний у детей, в том числе воспитывающихся в образовательных интернатных учреждениях (домах ребенка, детских домах, школах-интернатах, дошкольных образовательных учреждениях и т.д.). Информационное письмо Минздрава России от 28.11.2002 №13-131/16-49. Детские инфекции. 2003; 1: 6–9.
[On the prevention of infectious diseases in children, including those brought up in educational boarding institutions (orphanages, orphanages, boarding schools, preschool educational institutions, etc.). Information letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 28.11.2002 №13-131/16-49. Detskie infektsii. 2003; 1: 6–9. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Аракельян Рудольф Сергеевич, к.м.н., паразитолог высшей квалификационной категории, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; rudolf_astra@rambler.ru

Маслянинова Анна Евгеньевна, педиатр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области Детская городская поликлиника № 4; 414024, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, 66, корп. 2; anna30med@yandex.ru

Касаткин Денис Николаевич, главный врач Федерального бюджетного учреждения здравоохранения Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области; 414028, Россия, Астрахань, ул. Адмирала Нахимова, 207Б; kasatkinden@yandex.ru, 89171769695

Аббасова Нурлана Арифовна, студентка 5-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; nurlanaabbasova@yandex.ru

Саадуева Ханипат Хабибовна, студентка 5-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; hanipatsaadeva@gmail.com

Кункашева Арина Дамировна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; karina2000896@gmail.com

Нурушева Карина Каримовна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; karina2000896@gmail.com

Information about the authors:

Rudolf S. Arakelyan, Cand. of Sci. (Med.), parasitologist of the highest qualification category, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; rudolf_astra@rambler.ru

Anna E. Maslyaninova, pediatrician of the State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Children's City Polyclinic No. 4; 66 b. 2 N. Ostrovsky str., Astrakhan, 414024, Russia; anna30med@yandex.ru

Denis N. Kasatkin, Chief Physician of the Federal Budgetary Healthcare Institution Center of Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan Region; 207B Admiral Nakhimov str., Astrakhan, 414028, Russia; kasatkinden@yandex.ru

Nurlana A. Abbasova, 5th year student of the Pediatric Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; nurlanaabbasova@yandex.ru

Khanipat Kh. Saadeva, 5th year student of the Pediatric Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; hanipatsaadeva@gmail.com

Arina D. Kunkasheva 6th year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; karina2000896@gmail.com

Karina K. Nurusheva, 6th year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; karina2000896@gmail.com

Поступила/Received 02.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 23.10.2023

Принята в печать/Accepted 26.10.2023

Боль в спине: есть ли решения?

Е. С. Шишкина, <https://orcid.org/0000-0002-6198-1151>, lena-stem@mail.ru

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

Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский ревматологический центр»; 610020, Россия, Киров, ул. Преображенская, 13

Резюме

Введение. Боль в спине остается частой и сложной медицинской проблемой. Поражение суставно-связочного аппарата позвоночного столба является источником как неспецифической, так и специфической причины боли. Универсальным лечением пациентов с болью в спине является назначение хондропротекторов, бесспорным лидером среди которых является хондроитина сульфат.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности терапии лекарственным препаратом из группы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия у пациентов с болью в спине при применении в течение 20 дней.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 пациентов с установленным диагнозом «дорсопатия» с острым или хроническим болевым синдромом. Пациенты получали современный инъекционный хондропротектор, состоящий из комплекса полипептидов, мукополисахаридов (хондроитина сульфат), аминокислот, натрия, калия, магния, железа, меди, цинка, по 2 мл через день в течение 20 дней согласно инструкции к медицинскому применению лекарственного препарата. До и через 30 ± 5 дней от начала лечения проводили комплексное обследование пациентов с оценкой выраженности боли по стомиллиметровой визуальной аналоговой шкале, а также общей оценкой состояния здоровья пациентом и удовлетворенности терапией по визуальной аналоговой шкале, уровня тревожно-депрессивных расстройств по госпитальной шкале HADS, нарушения сна по шкале степени тяжести инсомнии. Критерием анализа эффективности служила степень контроля над болью, оцениваемая испытуемыми по визуальной аналоговой шкале через 30 ± 5 дней от начала лечения (через 10 дней после завершения курса) по сравнению с исходным значением.

Результаты. Среди пациентов с болью в спине наблюдалась существенная положительная динамика. Исходно боль составляла 84 мм, через 30 ± 5 дней от начала лечения боль снизилась до 23,33 мм ($p < 0,05$). Увеличилась общая оценка состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале с 55 до 86,67 мм ($p < 0,05$). Пациенты высоко оценили удовлетворенность проводимой терапией: с 29 до 91,33 мм ($p < 0,05$). Не было зафиксировано случаев серьезных нежелательных явлений. Регистрировалось снижение выраженности аффективных расстройств (тревожно-депрессивного синдрома инсомнии) на фоне лечения (тревожности в 3,5 раза, депрессии в 1,3 раза и инсомнии в 2 раза) ($p < 0,05$). Выводы: терапия препаратом у больных с болью в спине позволяет добиться статистически значимого уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения аффективного компонента у большинства пациентов. Терапия характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: боль в спине, SYSADOA, хондропротектор, коморбидность.

Для цитирования: Шишкина Е. С. Боль в спине: есть ли решения? Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 76-81. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.011>

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

Back pain: are there solutions?

Elena S. Shishkina, <https://orcid.org/0000-0002-6198-1151>, lena-stem@mail.ru

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

Limited Liability Company "Medical Rheumatology Center"; 13 Preobrazhenskaya str., Kirov, 610020, Russia

Abstract

Background. Back pain remains a common and challenging medical problem. Damage to the articular-ligamentous apparatus of the spinal column is a source of both nonspecific and specific causes of pain. The universal treatment for patients with back pain is the prescription of chondroprotectors, the undisputed leader among which is chondroitin sulfate.

Objective. Evaluation of the effectiveness and safety of drug therapy from their group of delayed-acting symptom-modifying drugs in patients with back pain when used for 20 days.

Materials and methods. The study included 30 patients diagnosed with dorsopathy with acute or chronic pain syndrome. Patients received a modern injection chondroprotector consisting of a complex of polypeptides, mucopolysaccharides (chondroitin sulfate), amino acids,

sodium, potassium, magnesium, iron, copper, zinc, 2 ml every other day for 20 days according to the instructions for medical use of the drug. Before and after 30 ± 5 days from the start of treatment, a comprehensive examination of patients was carried out with an assessment of the severity of pain on a 100-mm visual analogue scale, a general assessment of the patient's health status on a visual analogue scale, an assessment of satisfaction with therapy on a visual analogue scale, and the level of anxiety-depressive disorders on hospital HADS scale, sleep disturbances according to the insomnia severity scale. The criterion for analyzing the effectiveness was the degree of pain control assessed by the subjects on a visual analogue scale 30 ± 5 days from the start of treatment (10 days after completion of the course) compared with the initial value.

Results. Significant positive dynamics were observed among patients with back pain. Initially, the pain was 84 mm; after 30 ± 5 days from the start of treatment, the pain decreased to 23.33 mm ($p < 0.05$). The patient's overall health assessment on the visual analogue scale increased from 55 to 86.67 mm ($p < 0.05$). Patients rated their satisfaction with the therapy highly: from 29 to 91.33 mm ($p < 0.05$). There were no cases of serious adverse events. A decrease in the severity of affective disorders (anxiety-depressive syndrome and insomnia) was recorded during treatment (anxiety by 3.5 times, depression by 1.3 times and insomnia by 2 times) ($p < 0.05$). Conclusions: drug therapy in patients with back pain can achieve a statistically significant reduction in the severity of pain and improvement in the affective component in most patients. The therapy is characterized by a high safety profile and good tolerability.

Keywords: back pain, SYSADOA, chondroprotector, comorbidity.

For citation: Shishkina E. S. Back pain: are there solutions? Lechaschi Vrach. 2023; 12 (26): 76-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.011>

Conflict of interests. Not declared.

Боль в спине — самая частая причина обращений к врачу и одна из ведущих причин нетрудоспособности пациентов [1, 2]. Одной из первоочередных задач является исключение специфической причины боли, поскольку в этом случае она требует дифференцированной терапии. Хотя специфический процесс составляет по разным данным от 5 до 15%, несвоевременная диагностика и лечение могут привести к потере времени и быть фатальными для пациента [4]. Во всех же иных случаях (85-95%) боль является неспецифической (скелетно-мышечной), когда источником болевого импульса служат патологические изменения в межпозвонковом диске, фасеточных суставах позвоночника и крестцово-подвздошном сочленении, мышцах, их связках и сухожилиях [5, 6]. Но именно эта неспецифическая боль в спине (НБС) представляет сложность при дифференциации ее источника и лечения. Золотым стандартом остается классический нейроортопедический осмотр, поскольку изменения по данным нейровизуализации не всегда гарантируют, что источником боли будет являться выявленный дефект [7].

Факторами риска развития НБС являются ситуации, связанные с чрезмерным воздействием на позвоночно-двигательный сегмент: тяжелый физический труд, частые наклоны туловища или статическая работа в наклонном положении, вибрационное воздействие. В группе риска находятся лица, чей труд или физические занятия связаны с подъемом тяжестей, скручивающими нагрузками на позвоночник, которые приводят к повторным микротравматизациям суставно-связочного аппарата [11, 12].

Патогенетически обоснованным решением в лечении НБС является назначение лекарственных средств из группы SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis — симптоматические препараты замедленного действия при остеоартрите) — симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия, более четверти века успешно используемых при лечении боли. В арсенале этой группы присутствуют различные соединения (табл. 1), но выраженным противовоспалительным и хондропротективным эффектом, бесспорно, обладает хондроитина сульфат (ХС). Именно

ХС включен в отечественные клинические рекомендации «Гонартроз» (2021), «Коксартроз» (2021), «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020), «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020), «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (2023), утвержденные Министерством здравоохранения РФ [13-17]. К его главным фармакодинамическим эффектам относят подавление синтеза провоспалительных цитокинов в хондроцитах, синовиоцитах, остеоцитах и миоцитах, что уменьшает интенсивность воспаления в тканях сустава. Снижение выработки альгогенов дает противоболевой эффект. Способствуют сохранению объема хряща замедление субхондральной резорбции и уменьшение апоптоза хондроцитов [7, 8]. Препятствует хронизации процесса снижения интенсивности ангиогенеза и индуцирование активности ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Ингибирование ХС воспалительного сигнального пути ядерного фактора NF- κ B уменьшает дистрофические изменения не только в хрящевой ткани, но и в мышцах [9]. Ингибирование NF- κ B в мышечной ткани повышает дифференцировку миоцитов, способствуя увеличению массы и силы мышц [18]. Есть данные о том, что ХС ускоряет и улуч-

Таблица 1

Потенциальные противовоспалительные агенты с успешными исследованиями [таблица составлена автором] / Potential anti-inflammatory agents with successful studies [table compiled by the author]

Стимуляторы регенерации хрящевой ткани	● Хондроитина сульфат ● Глюкозамина сульфат ● Диацереин ● Неомыляемые соединения авокадо и сои ● Экстракты морских рыб ● Гиалуроновая кислота ● Неопределенные смеси хондроитина, кератана, дерматана, пептидов ● Метилсульфонилметан ● Босвелиевые кислоты
--	---

шает качество регенеративных процессов в тканях мышц и связок [19]. За счет этих свойств уменьшается деградация матрикса межпозвонкового диска при его дегенеративной болезни, снижается степень разрушения хряща при спондилоартрозе фасеточных суставов, купируется воспаление, сопровождающее эти и другие процессы, тем самым уменьшается вероятность хронизации.

Все эти свойства позволяют использовать SYSADOA не только при НБС, но и при радикулопатии и спинальном стенозе. Это возможно за счет благотворного воздействия на хрящевую ткань в первую очередь дугоотростчатых суставов, воспалительная гипертрофия которых в 50–75% случаев приводит к латеральному и/или центральному стенозу с явлениями нейропатической боли [10].

Идут активные исследования в области применения хондропротекторов в онкологии за счет их противовоспалительного действия. В частности, ХС взаимодействует с рецептором CD44, способствуя снижению хронического воспаления, торможению пролиферации и стимулированию апоптоза опухолевых клеток. Молекулы ХС подавляют экспрессию VEGF и активность матричных протеиназ, ингибируют активность каскада Wnt/ β – катенин. Кроме того, влияя на инкапсуляцию опухолевых образований, молекулы ХС тормозят процесс метастазирования [20].

Сегодня на фармацевтическом рынке присутствует препарат отечественного производства АМБЕНЕ® Био. Это современный инъекционный хондропротектор, состоящий из комплекса полипептидов с молекулярной массой 300–600 Да (цитомедины), мукополисахаридов (хондроитина сульфат), аминокислот, ионов натрия, калия, магния, железа, меди, цинка, который производится по современной технологии биоэкстракции с использованием нано- и ультрафильтрации [9]. Важным аспектом является безопасность применения данного хондропротектора, поскольку в условиях коморбидности у людей старшего возраста это позволяет избежать нежелательных лекарственных реакций

[8]. Кроме того, описанный эффект первой дозы (анальгетический эффект) позволяет снизить значимость аффективного компонента (реактивной тревоги по поводу своего состояния, инсомнии на фоне выраженности болевого синдрома), играющего большую роль в формировании хронизации и снижении качества жизни таких пациентов [9, 3].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности терапии лекарственным препаратом АМБЕНЕ® Био у пациентов с болью в спине при применении в течение 20 дней.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 30 пациентов с установленным на амбулаторном приеме диагнозом «дорсопатия» с острым или хроническим болевым синдромом (табл. 2).

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 40 до 65 лет, умеренный и выраженный болевой синдром с оценкой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в пределах 40–90 мм, в течение трех последних месяцев пациенты не получали терапию препаратами SYSADOA.

Критерии исключения: тяжелая соматическая патология, возраст старше 65 лет, терапия препаратами SYSADOA в течение трех последних месяцев.

Пациенты получали АМБЕНЕ® Био по 2 мл внутримышечно через день в течение 20 дней согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Длительность участия пациентов в исследовании составила 30 ± 5 дней.

Проводилась оценка неврологического статуса с заполнением индивидуальной регистрационной карты с фиксацией антропометрических данных (рост, вес, индекс массы тела – ИМТ) и сопутствующей патологии. Учитывались данные нейровизуализации и электронейромиографии. Исходно и через 10 ± 5 дней после окончания терапии проводилась оценка боли, общая оценка состояния здоровья пациентом и оценка удовлетворенности терапией по ВАШ (0–100 мм). Оценивался уровень тревожно-депрессивных расстройств по госпитальной шкале HADS, нарушения сна по шкале степени тяжести инсомнии. Данные опросники и шкалы служили критерием анализа эффективности проводимой терапии. Дополнительным критерием считалось снижение потребности в сопутствующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)/анальгетиками через 30 ± 5 дней от начала лечения. Также оценивалась безопасность терапии путем проведения медицинского осмотра и сбора данных о возможных нежелательных явлениях (НЯ).

Статистический анализ результатов проводился с использованием инструментов программы Microsoft Excel.

Таблица 2
Характеристика включенных в исследование пациентов (n = 30) [таблица составлена автором] / Characteristics of patients included in the study (n = 30) [table compiled by the author]

Параметр	Характеристика
Возраст, лет (M + SD)	53,8 $\pm$ 7,92
Мужчины/женщины, n (%)	18 (60%)/12 (40%)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,62 $\pm$ 3,07

Таблица 3
Динамика выраженности болевого синдрома, общей оценки состояния здоровья, оценки удовлетворенности лечением, тревожно-депрессивного синдрома и выраженности инсомнии до и после лечения [таблица составлена автором] / Dynamics of the severity of pain syndrome, general assessment of health status, assessment of satisfaction with treatment, anxiety-depressive syndrome and severity of insomnia before and after treatment. [table compiled by the author]

Показатель	ВАШ боли, мм	ВАШ здоровья, мм	ВАШ терапии, мм	HADS, тревога	HADS, депрессия	ISI
До лечения	84 $\pm$ 11,92	55 $\pm$ 12,53	29 $\pm$ 9,6	10,43 $\pm$ 2,61	7,87 $\pm$ 2,8	14,3 $\pm$ 6,43
После лечения	23,33 $\pm$ 11,55*	86,67 $\pm$ 12,95*	91,33 $\pm$ 10,74*	6,7 $\pm$ 1,73*	6,03 $\pm$ 2,22*	8,27 $\pm$ 4,48*

* Примечание. $P < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

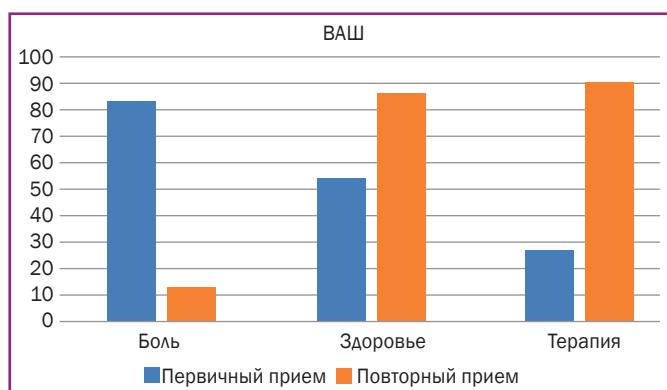


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома, общей оценки [составлено автором] / Dynamics of pain severity, general assessment [compiled by the author]

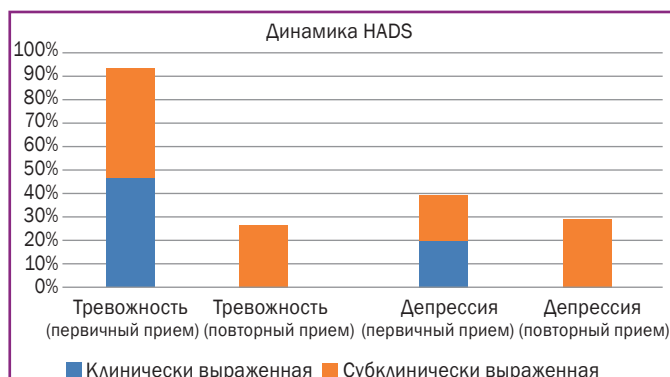


Рис. 2. Динамика выраженности тревожно-депрессивного синдрома до и после лечения [составлено автором] / Dynamics of the severity of anxiety-depressive syndrome before and after treatment [compiled by the author]

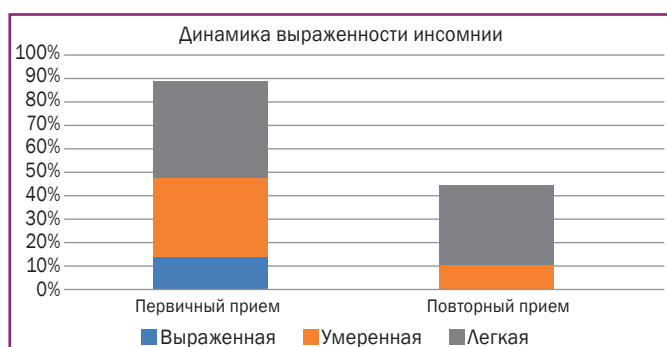


Рис. 3. Динамика выраженности инсомнии до и после лечения [составлено автором] / Dynamics of insomnia severity before and after treatment [compiled by the author]

Использовались методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, а также с определением статистической значимости различий между средними значениями переменных с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты исследования

Все пациенты, участвующие в исследовании, показали хороший ответ на проводимую терапию. При анализе полученных данных с использованием ВАШ наблюдалось выраженное снижение болевого синдрома, увеличение показателя общей оценки состояния здоровья пациентом и удовлетворенности терапией (рис. 1, табл. 3). Различия между исходными и конечными значениями этих показателей были статистически значимыми ($p < 0,05$).

При этом зависимости интенсивности боли от топографии дорсопатии, пола, возраста, ИМТ и отягощенного соматического статуса (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца) выявлено не было. Тогда как выявлена корреляция уровня депрессии и выраженности боли.

Успешность лечения существенно сказывалась на аффективной составляющей. В 90% случаев при первичном анализе выявлена тревога (в 46,7% выраженная субклинически, в 43,3% — клинически), которая после лечения регистрировалась лишь у 23,3% пациентов и была только субклинической. При этом в 100% случаев в подгруппе с субклиническими значениями происходила нормализация уровня тревоги, в случае клинически выраженных изменений в 61,5% случаев наблюдался переход в подгруппу с субклиническими значениями. У остальных пациентов с клинически выраженными тревожными показателями наблюдался регресс до нормы. В целом на фоне проводимого лечения уровень тревожности сократился в 3,5 раза (рис. 2).

Первично у 40% пациентов регистрировалась депрессия (в 20% случаев выраженная субклинически и в 20% — клинически). При повторном осмотре у всех пациентов с клинически выраженной депрессией наблюдался переход в субклиническую форму, а у 50% больных первичные показатели субклинической формы нормализовались (рис. 2).

Положительная динамика наблюдалась и при исследовании инсомнии: количество случаев инсомнии на фоне проводимой терапии уменьшилось в 2 раза (рис. 3). У 67% пациентов с легкими и у 30% — с умеренными проявлениями наблюдалась нормализация сна. Положительная динамика регистрировалась также у пациентов с умеренными (в 70%) и выраженными (в 25%) изменениями с регрессом до легкой инсомнии. В 75% выраженная инсомния регрессировала до умеренной степени (рис. 3).

Так же высоко пациенты оценили удовлетворенность проводимой терапией (рис. 1, табл. 3). Потребность в постоянном приеме НПВП по сравнению с началом лечения снизилась с 93,3% до 10%. Можно утверждать, что терапия АМБЕНЕ® БИО позволяет не только эффективно купировать болевой синдром у больных с БНС, но и повысить безопасность проводимого лечения за счет снижения риска развития НЯ на фоне приема НПВП. Кроме того, за время исследования не было зафиксировано случаев серьезных НЯ, потребовавших прервать курс лечения.

Таким образом, исследование продемонстрировало высокий профиль безопасности и хорошую переносимость проводимой терапии указанным инъекционным хондропротектором в комплексной терапии НБС вне зависимости от топографии поражения позвоночно-двигательного сегмента.

Благодаря комплексному составу — хондроитина сульфат, 15 аминокислот, пептиды, микро- и макроэлементы — хрящевая и мышечная ткани получают дополнительный субстрат для синтеза новых структурных единиц. Клинически это проявляется выраженным анальгетическим эффектом с хорошей переносимостью и высокой комплаентностью к лечению за счет удобного короткого курса терапии. Снижение тревожно-депрессивного синдрома на фоне лечения также повышает качество жизни пациентов с НБС.

Выводы

1. Терапия препаратом АМБЕНЕ® Био у больных с НБС позволяет добиться статистически значимого уменьшения выраженности болевого синдрома у большинства пациентов независимо от топографии поражения позвоночно-двигательного сегмента, пола, возраста и сопутствующих заболеваний.

2. Терапия указанным препаратом характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей переносимостью и высокой комплаентностью к лечению.

3. Применение препарата позволяет снизить потребность в НПВП и сократить кратность их приема, что особенно важно для коморбидных пациентов.

4. Снижение выраженности аффективных расстройств (тревожно-депрессивного синдрома, инсомнии) на фоне лечения повышает качество жизни и благоприятный исход купирования боли у пациентов с НБС. ■

Литература/References

1. Jameson J. L., Kasper D. L., Longo D. L., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th edition, 2018, ISBN: 978-1-25-964404-7, MHID: 1-25- 964404-9.
2. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update; 6. Priority diseases and reasons for inclusion: 6.24 Low Back Pain. https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_24LBP.pdf.
3. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Мультидоменный подход к терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020; 120 (7): 113-120. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120071113>. [Danilov A. B., Danilov Al. B. Multidomain approach to the treatment of patients with chronic nonspecific back pain. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2020; 120 (7): 113-120. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120071113> (In Russ.)]
4. Феклистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (3): 1-8. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132. [Feklistov A. Yu., Vorob'yeva L. D., Alekseyeva O. G. i dr. Results of the non-interventional clinical trial "Hummingbird" to assess the effectiveness and safety of using the drug AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localizations. RMJ. Meditsinskoye obozreniye. 2022; 6 (3): 1-8. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132. (In Russ.)]
5. Oliveira C. B., Maher C. G., Pinto R. Z., Traeger A. C., Lin C. C., Chenot J. F., van Tulder M., Koes B. W. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. Eur Spine J. 2018; 27 (11): 2791-2803.
6. Urrutia I., Burshtein A., Sharma M., et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Current Pain and Headache Reports. 2019; 23: 23.
7. Koes B. W., van Tulder M., Lin C. W., et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. Eur Spine J. 2010; 19: 2075-2094.
8. Денисов Л. Н., Цветкова Е. С., Голубев Г. Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (6): 641-653. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653. [Denisov L. N., Tsvetkova Ye. S., Golubev G. Sh. i dr. The algorithm for the treatment of osteoarthritis of the knee joint of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) is applicable in Russian clinical practice: a joint conclusion of leading Russian specialists and ESCEO experts in osteoarthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016; 54 (6): 641-653. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653. (In Russ.)]
9. Отчет по сравнительному исследованию фармакологической активности и местно-раздражающего действия препарата АМБЕНЕ® Био и зарегистрированного в РФ референтного препарата Алфлутоп. СПб, 2016. [Report on a comparative study of the pharmacological activity and local irritant effect of the drug AMBENE® Bio and the reference drug Alflutop registered in the Russian Federation. CPb, 2016. (In Russ.)]
10. Яриков А. В., Смирнов И. И., Перльмуттер О. А., Фраерман А. П., Калинин А. А., Соснин А. Г., Хомченков М. В. Стеноз позвоночного канала поясничного отдела позвоночника. Клиническая практика. 2020; 11 (3): 50-60. DOI: 10.17816/clinpract34032. [Yarikov A. V., Smirnov I. I., Perl'mutter O. A., Frayerman A. P., Kalinkin A. A., Sosnin A. G., Khomchenkov M. V. Spinal canal stenosis of the lumbar spine. Klinicheskaya praktika. 2020; 11 (3): 50-60. DOI: 10.17816/clinpract34032 (In Russ.)]
11. Hartvigsen J., Hancock M. J., Kongsted A., et al. What low back pain is and why we need to pay attention. Lancet. 2018; 391: 2356-2367.
12. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. The Lancet. 2017; 389 (10070): 736-747.
13. Клинические рекомендации «Гонартроз» Министерства здравоохранения РФ, 2021 г. [Clinical recommendations "Gonarthrosis" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. (In Russ.)]
14. Клинические рекомендации «Коксартроз» Министерства здравоохранения РФ, 2021 г. [Clinical guidelines "Coxarthrosis" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. (In Russ.)]
15. Клинические рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» Министерства здравоохранения РФ, 2020.

[Clinical guidelines "Chronic pain in elderly and senile patients" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ.)]

16. Клинические рекомендации «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» Министерства здравоохранения РФ, 2020.
[Clinical guidelines "Falls in elderly and senile patients" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ.)]
17. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ, 2023.
[Clinical guidelines "Chronic pain syndrome in adult patients in need of palliative care" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. (In Russ.)]
18. Takeuchi S., Nakano S.-I., Nakamura K., et al. Roles of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in fibrogenic/adipogenic differentiation in skeletal muscle tissues. *Experimental Cell Research*. 2016; 47 (2): 367-377. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.08.023.
19. Taşkesen A., Ataoglu B., Özer M., et al. Glucosamine-chondroitin sulphate accelerates tendon-to-bone healing in rabbits. *Eklemler Hastalıkları*. 2015; 26 (2): 77-83. DOI: 10.5606/ehc.2015.17.
20. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лила А. М. и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 4 (1): 4-10.

[Gromova O. A., Torshin I. Yu., Lila A. M. i dr. Systematic analysis of studies of the antitumor effects of chondroprotectors glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. *RMJ. Meditsinskoye obozreniye*. 2019; 4 (1): 4-10. (In Russ.)]

Сведения об авторе:

Шишкина Елена Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 610998, Россия, Киров, ул. Карла Маркса, 112; невролог Общества с ограниченной ответственностью «Медицинский ревматологический центр»; 610020, Россия, Киров, ул. Преображенская, 13; lena-stem@mail.ru

Information about the author:

Elena S. Shishkina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Karl Marks str., Kirov, 610998, Russia; neurologist of the Limited Liability Company "Medical Rheumatology Center"; 13 Preobrazhenskaya str., Kirov, 610020, Russia; lena-stem@mail.ru

Поступила/Received 05.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 02.11.2023

Принята в печать/Accepted 10.11.2023

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ[®]БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК
ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹

СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²

ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²

ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ[®]БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.
1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ[®]БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.
2. Данилов А.Б., Лила А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострилиз), РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

КОРОТКИЙ КУРС
10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

На правах рекламы

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у пациенток постменопаузального периода с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией

М. А. Шамбатов¹, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>, Muraz.shambatov@rambler.ru

Н. В. Изможерова^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

А. А. Попов^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

И. Ф. Гришина¹, grishif@mail.ru

А. А. Вихарева^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>, anna1993vi@gmail.com

Г. Б. Колотова^{1, 3}, <https://orcid.org/0000-0001-8889-0543>, kolotova@gkb40.ur.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, 20

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Городская клиническая больница № 40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189

Резюме

Цель работы. Оценить взаимосвязь недифференцированной дисплазии соединительной ткани и атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин постменопаузального периода.

Материалы и методы. Одномоментное исследование 120 женщин, медиана возраста — 68 (65-70) лет, продолжительность постменопаузы — 18 (16-21) лет. Проведено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов артерий брахиоцефальной зоны. Нормальной толщиной комплекса «интима — медиа» признавались значения < 0,9 мм, увеличение толщины комплекса «интима — медиа» более 1,3 мм рассматривалось как атеросклеротическая бляшка. Проведено определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов с помощью энзиматического колориметрического метода. Верификация недифференцированной дисплазии соединительной ткани проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов. Первую группу составили 27 (22,5%) человек с верифицированной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Во вторую группу включили 93 (77,5%) женщины без недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Мера усреднения данных — медиана (Me), мера разброса — интерквартильный размах (Q1-Q3). Различия оценивали с использованием критериев Манна — Уитни, χ^2 Пирсона. Различия и корреляции признавались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Утолщение толщины комплекса «интима — медиа» выявлено в 18 (67%) случаях в группе 1 и в 63 (65%) случаях в группе 2, различия статистически незначимы. Атеросклеротические бляшки установлены у 17 (63%) пациенток 1-й группы и 62 (67%) пациенток 2-й группы. Пациенты с недифференцированной дисплазией соединительной ткани характеризовались более низкими значениями уровня общего холестерина ($p = 0,03$) и увеличением холестерина липопротеидов высокой плотности ($p = 0,03$). Лишь у 23 (19%) человек установлены адекватные значения уровня витамина D в сыворотке, в 97 (81%) случаях выявлено снижение сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D ≤ 30 нг/мл. Среди пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани значимо чаще выявлялась патологическая извитость позвоночной артерии ($\chi^2 = 5,77$, $df = 1$, $p = 0,017$). При оценке линейных параметров кровотока в брахиоцефальных артериях значимые различия установлены только в показателях диастолической скорости в позвоночной артерии справа.

Заключение. В проведенном исследовании более чем у половины пациенток в постменопаузе с артериальной гипертензией выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. При наличии критериев недифференцированной дисплазии соединительной ткани чаще выявлялась патологическая извитость позвоночных артерий. Снижение диастолической скорости на фоне низких значений пульсационного индекса позвоночной артерии у пациенток с недифференциро-

ванной дисплазией соединительной ткани может являться следствием участия позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции, направленной на сохранение регионарного кровотока головного мозга на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, ультразвуковая доплерография, дефицит витамина D, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Для цитирования: Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Гришина И. Ф., Вихарева А. А., Колотова Г. Б. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у пациенток постменопаузального периода с недифференцированной дисплазией и артериальной гипертензией. *Лечащий Врач*. 2023; 12 (26): 82-89. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.012>

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

Carotid atherosclerosis in postmenopausal patients with undifferentiated connective tissue dysplasia

Muraz A. Shambatov¹, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>, Muraz.shambatov@rambler.ru

Nadezhda V. Izmozherova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

Irina F. Grishina¹, grishif@mail.ru

Anna A. Vikhareva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>, anna1993vi@gmail.com

Galina B. Kolotova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8889-0543>, kolotova@gkb40.ur.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Science Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620066, Russia

³ State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 40; 189 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the relationship between undifferentiated connective tissue dysplasia and atherosclerosis of the brachiocephalic arteries (BCA) in postmenopausal women.

Materials and methods. A cross-sectional study enrolled 120 women, aged 68 (65 ± 70) years, the duration of menopause: 18 (16 ± 21) years. Ultrasound duplex scanning of the of the brachiocephalic zone arteries extracranial parts has been performed. The normal thickness of the intima-media complex (TIMT) was considered to be < 0.9 mm, an increase in TIMT of more than 1.3 mm was interpreted as the presence of an atherosclerotic plaque (AP). Total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoproteins cholesterol, serum triglyceride levels were assessed by the enzymatic colorimetric method. UCTD was verified according to the clinical guidelines the Russian Scientific Medical Society of Therapists. The first group consisted of 27 (22.5%) people with verified undifferentiated connective tissue dysplasia. The second group included 93 (77.5%) women without undifferentiated connective tissue dysplasia. The measure of data averaging is the median (Me), the measure of dispersion is the interquartile range ($Q1 \pm Q3$). Mann – Whitney, χ^2 – Pearson tests were used. Differences, associations and correlations were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Thickening of IMT was detected in 18 (67%) cases in Group 1 and in 63 (65%) cases in Group 2, the differences were not significant. Atherosclerotic plaques were found in 17 (63%) patients of the Group 1 and 62 (67%) patients of the Group2. Only 23 (19%) study participants has adequate serum vitamin D levels, in 97 (81%) cases, a decrease in the serum level of 25-hydroxyvitamin D ≤ 30 ng/ml was detected. No direct relationship was found between the serum vitamin D level and the brachiocephalic arteries intima-media complex thickness. Vitamin D deficiency was associated with higher LDL cholesterol ($p = 0.03$) and lower HDL cholesterol ($p = 0.03$) levels. Patients with UCTD had more frequent pathological tortuosity of the vertebral artery: 8 (30%) in Group 1 versus 9 (9%) in Group 2 ($\chi^2 = 5.77$, $df = 1$, $p = 0.017$). When assessing the linear parameters of blood flow in the brachiocephalic arteries in local samples, significant differences were found only in the right vertebral artery diastolic velocity values. However, in patients with UCTD, which is associated with the use of resistive properties of blood vessels.

Conclusion. In this study, more than half of postmenopausal patients with arterial hypertension atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries has been revealed. In the presence of UCTD criteria, pathological tortuosity of the vertebral arteries was more often detected. A decrease in diastolic velocity against the background of low values of the pulsation index of the vertebral artery in patients with UCTD may be a consequence of the participation of vertebral arteries in extracerebral and intracerebral circulation aimed at preserving regional blood flow of the brain against a background of a more significant decrease in the elastic properties of the arteries

Keywords: carotid atherosclerosis, ultrasonography, doppler, vitamin D deficiency, connective tissue dysplasia.

For citation: Shambatov M. A., Izmozherova N. V., Popov A. A., Grishina I. F., Vikhareva A. A., Kolotova G. B. Carotid atherosclerosis in postmenopausal patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Lechaschi Vrach*. 2023; 12 (26): 82-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.012>

Conflict of interests. Not declared.

В постменопаузальном периоде существенно возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний, в частности острого нарушения мозгового кровообращения [1, 2]. В репродуктивном периоде частота инсульта у женщин значительно ниже, чем у мужчин, однако уже в возрасте 45–54 лет частота инсульта среди женщин вдвое превышает таковую у их ровесников-мужчин [2, 3]. При этом на женщин приходится больше половины смертей, связанных с инсультом [4]. Патогенез повышения риска инсульта в постменопаузе связывают со снижением функции яичников, ассоциированным с прогрессированием атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) [1, 2].

Атеросклероз БЦА — основной патологический процесс, приводящий к ишемическому инсульту, ускоряющийся в постменопаузальном периоде [5]. Наступление менопаузы ассоциировано с увеличением частоты выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях [6].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) — большая группа генетически детерминированных состояний, возникающих вследствие нарушения развития соединительной ткани, которое морфологически характеризуется изменениями коллагеновых и эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов [7]. Генетические мутации, приводящие к НДСТ, обуславливают нарушение сборки коллагена и эластина, снижают прочность сосудистой стенки и приводят к развитию сосудистого синдрома, включающего расширение артерий эластического типа, бифуркационно-гемодинамические аневризмы, патологическую извитость и долихоэктазию локальных расширений мышечного типа [8].

Атеросклеротический процесс характеризуется ремоделированием артерий, обуславливающим прогрессирующее субэндотелиальное накопление липидов и развитие атероматозных бляшек через сложную серию клеточных событий, происходящих внутри артериальной стенки в ответ на различные местные сосудистые циркулирующие факторы, при этом воспаление играет главную роль во всех фазах атеросклеротического процесса [9, 10]. Наиболее значимыми факторами, способствующими атеросклерозу, являются артериальная гипертензия (АГ), курение и гиперхолестеринемия [11].

В контексте сложного патогенеза атеросклеротического поражения БЦА, в том числе у пациентов с НДСТ, значительный интерес представляет поиск альтернативных факторов риска развития данного состояния. Одним из новых факторов, рассматриваемых в контексте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является уровень витамина D в организме [12, 13]. Каждый второй или по меньшей мере каждый третий житель земного шара имеет недостаточное обеспечение витамином D [14]. Дефицит витамина D широко распространен и среди женщин в постменопаузе [15]. Классические представления о функции витамина D подтверждаются тем, что рецептор витамина D (vitamin D receptor, VDR) активно экспрессируется на остеобластах, но при этом VDR обнаружен и во многих других тканях, включая нервную, железистый эпителий, лейкоциты, эндотелиоциты и кардиомиоциты [13, 16].

Растущее количество публикаций подтверждает обратную связь между концентрациями 25(OH)D и распространенностью ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт, а также смертностью от ССЗ, особенно очевидна данная связь при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с сывороточным уровнем витамина D ниже 25 нмоль/л [12, 13, 15, 17]. Метаанализ 11 обсервационных исследований с участием 16 434 пациентов свидетельствует о четкой связи сывороточного уровня витамина D и атеросклероза БЦА [18].

Целью данной работы было оценить гемодинамические показатели в БЦА у женщин в поздней постменопаузе и имеющих признаки НДСТ.

Материалы и методы исследования

В одномоментное исследование включено 120 женщин, медиана возраста которых составила 68 (65–70) лет, продолжительность постменопаузы — 18 (16–21) лет. В первую группу вошли 27 (22,5%) пациенток с верифицированной НДСТ. Во вторую группу включили 93 (77,5%) женщины без НДСТ. Различий по возрасту и продолжительности постменопаузы между группами не выявлено.

Критерии включения: постменопауза продолжительностью не менее 5 лет, АГ, установленная не ранее чем за 5 лет до включения в исследование, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие гемодинамически значимых стенозов БЦА, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, реваскуляризация коронарных артерий, хронические заболевания в стадии обострения.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Сбор анамнеза произведен по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Верификация НДСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов [8]. Клинические проявления у пациентов расценивались как НДСТ при вовлечении в процесс не менее двух систем (опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, бронхолегочная, пищеварительная, нервная, органа зрения) с использованием процедуры последовательного распознавания Вальда. При суммировании диагностических коэффициентов и достижении диагностического порога +17 делалось заключение о наличии у пациента НДСТ [8].

Всем включенным в исследование проведено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов артерий брахиоцефальной зоны с цветным доплеровским картированием (УЗДС БЦА) в поперечном и продольном сечениях передним, латеральным и заднелатеральным доступами на аппарате SAMSUNG H60 по стандартному протоколу. Нормальной толщиной комплекса «интима — медиа» (ТКИМ) признавалась при значениях < 0,9 мм, увеличение ТКИМ более 1,3 мм трактовалось как наличие атеросклеротической бляшки [19, 20]. Показатели периферического сопротивления артерий оценивали с помощью расчета индекса сопротивления (индекс Пурсело) и пульсационного индекса (индекс Гослинга). Индекс сопротивления (Resistivity Index, RI), отражающий циркуляторное сопротивление дистальнее места измерения рассчитывали по формуле: $(V_{\text{systolic}} - V_{\text{diastolic}}) / V_{\text{systolic}}$. Пульсационный индекс (Pulsatility Index, PI), отражающий сопротивление кровотоку, рассчитывали по формуле: $(V_{\text{systolic}} - V_{\text{diastolic}}) / V_{\text{mean}}$. Также у 79 пациенток (19 с НДСТ и 60 без НДСТ) были доступны линейные показатели кровотока в средней мозговой артерии (СМА).

Оценка липидного обмена включала определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина

липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью энзиматического колориметрического метода.

Для оценки уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) использовали хемилюминесцентный иммунный анализ на приборе Access 2, Beckman Coulter, США. Образцы венозной крови забирались после 8-часового голодания, при этом прием профилактических и поддерживающих доз колекальциферола не прекращался. Для интерпретации концентрации 25(OH)D использовалась классификация Российской ассоциации эндокринологов: уровень витамина D признавался адекватным при концентрации 25(OH)D ≥ 30 нг/мл, недостаточным – при концентрации ≤ 30 нг/мл [21].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Statistica 13.0 (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Мера усреднения данных – медиана (Me), мера разброса – интерквартильный размах (Q1-Q3). Различия оценивали с использованием критериев Манна – Уитни, χ^2 Пирсона. Различия и корреляции признавались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО УГМУ на заседании № 6 от 18.09.2020). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Пациенты включались в исследование на условиях добровольного информированного согласия.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. По результатам оценки БЦА пациенток, включенных в исследование, утолщение ТКМ выявлено в 18 (67%) случаях в группе 1 и в 63 (65%) случаях в группе 2, различия в частоте выявления незначимы. Атеросклеротические бляшки выявлены у 17 (63%) пациенток 1-й группы и 62 (67%) пациенток группы 2 (табл. 1). Статистически значимых различий в частоте выявления различных степеней АГ и стадий гипертонической болезни (ГБ) между группами не установлено (табл. 1).

Пациенты с НДСТ характеризовались более низкими значениями общего холестерина ($p = 0,03$) и увеличением ХС ЛПВП ($p = 0,03$).

Лишь у 23 (19%) человек установлены адекватные значения уровня витамина D, в 97 (81%) случаях выявлено снижение сыровоточного уровня 25-гидроксивитамина D ≤ 30 нг/мл (табл. 1).

В текущем исследовании не выявлено прямых взаимосвязей между уровнем витамина D в сыровотке крови и ТКМ БЦА, оцененной посредством УЗДС с цветным картированием. При этом установлена ассоциация дефицита витамина D с классическими факторами кардиоваскулярного риска: увеличением уровня ХС ЛПНП ($p = 0,02$) и снижением ХС ЛПВП ($p = 0,04$).

При дуплексном сканировании экстракраниальных отделов БЦА выявлены макрососудистые изменения в виде С- и S-образной извитости внутренней и общей сонных артерий (ВСА и ОСА) и извитости ПА (табл. 2), что может свидетельствовать о ремоделировании сосудистой стенки, направленном на поддержание необходимого внутрипросветного давления крови и сохранение системы ауторегуляции кровотока

у пациенток исследуемых групп. Однако более высокая частота регистрируемой извитости позвоночной артерии (ПА) – в 8 (30%) случаях у пациенток с НДСТ против 9 (9%) у пациенток без НДСТ ($\chi^2 = 5,77$, $df = 1$, $p = 0,017$) позволяет предположить более значимое снижение упруго-эластических свойств артерий у последних.

При оценке скоростных характеристик кровотока на экстракраниальном уровне в бассейнах ОСА и ВСА установлено сохранение адекватного кровотока в исследуемом бассейне как у пациенток с НДСТ, так и без нее. Аналогичные результаты получены и в отношении кровотока в СМА, на что указывает повышение показателей напряжения стенки СМА (PI) в ответ на снижение кровотока на интракраниальном уровне. Представленные данные свидетельствуют о ремоделировании сосудистой стенки и сохранении миогенного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса на экстракраниальном уровне в бассейне ОСА и ВСА. На интракрани-

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование [таблица составлена авторами] / Characteristics of patients included in the study [table compiled by the authors]

Показатель	Вся выборка (n = 120)	Пациенты с НДСТ (n = 27)	Пациентки без НДСТ (n = 93)	p
Возраст, лет	68 (65 $\pm$ 70)	67 (64 $\pm$ 70)	68 (65 $\pm$ 70)	0,45
Длительность менопаузы	18 (16 $\pm$ 21)	18 (14 $\pm$ 20)	18 (16 $\pm$ 21)	0,27
Степень АГ, n (%)				$\chi^2 = 2,26$, $df = 2$, $p = 0,323$
1-я степень	26 (22%)	5 (18%)	21 (22%)	
2-я степень	35 (29%)	11 (41%)	24 (26%)	
3-я степень	59 (49%)	11 (41%)	48 (52%)	
Стадия АГ, n (%)				$\chi^2 = 0,21$, $df = 2$, $p = 0,902$
1-я стадия	3 (2,5%)	1 (4%)	2 (2%)	
2-я стадия	54 (45%)	12 (44%)	42 (45%)	
3-я стадия	63 (52,5%)	14 (52%)	49 (53%)	
Общий холестерин, ммоль/л	5,10 (4,30 $\pm$ 6,06)	5,79 (4,90 $\pm$ 6,80)	5,56 (4,66 $\pm$ 6,50)	0,034
Триглицериды, ммоль/л	1,16 (0,90 $\pm$ 1,62)	1,00 (0,71 $\pm$ 1,58)	1,19 (0,90 $\pm$ 1,67)	0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,54 (1,30 $\pm$ 1,80)	1,69 (1,50 $\pm$ 1,92)	1,49 (1,26 $\pm$ 1,75)	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,14 (2,34 $\pm$ 3,70)	3,55 (2,81 $\pm$ 4,01)	2,98 (2,28 $\pm$ 3,65)	0,11
Уровень витамина D, нмоль/л	20,55 (16,03 $\pm$ 27,06)	20,10 (15,57 $\pm$ 31,30)	21,00 (16,25 $\pm$ 26,36)	0,94
Дефицит витамина D, n (%)	97 (81%)	20 (74%)	77 (83%)	$\chi^2 = 0,96$, $df = 2$, $p = 0,324$
Наличие утолщения ТКМ, n (%)	81 (68%)	18 (67%)	63 (65%)	$\chi^2 = 0,74$, $df = 2$, $p = 0,39$
Наличие АСБ, n (%)	79 (66%)	17 (63%)	62 (67%)	$\chi^2 = 0,13$, $df = 2$, $p = 0,83$
Примечание. Значения представлены в виде медианы (Q1 $\pm$ Q3). АСБ – атеросклеротические бляшки.				

Таблица 2

Наличие макроангиопатий БЦА у пациенток с НДСТ и без НДСТ [таблица составлена авторами] / Presence of carotid macroangiopathies in patients with and without undifferentiated connective tissue dysplasia [table compiled by the authors]

Сосуд	Пациенты с НДСТ (n = 27)	Пациентки без НДСТ (n = 93)	p
ОСА	2 (7%)	4 (4%)	$\chi^2 = 0,88$, df = 1, p = 0,35
ВСА	3 (11%)	8 (8%)	$\chi^2 = 0,20$, df = 1, p = 0,652
ПА	8 (30%)	9 (9 %)	$\chi^2 = 5,77$, df = 1, p = 0,017

Примечание. Значения представлены в виде абсолютного числа (%).

альном уровне каротидного бассейна у пациенток исследуемых групп наблюдались компенсаторные реакции, направленные на поддержание стабильности перфузии головного мозга.

Оценка скоростных характеристик кровотока в ПА выявила статистически значимое снижение диастолической скорости (Vd) на фоне низких значений пульсационного индекса правой ПА у пациенток с НДСТ, что может являться следствием участия ПА в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий, что обеспечивает в качестве шунта в условиях сниженного кровотока по СМА сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне (табл. 3).

Обсуждение

Первичная профилактика атеросклероза является одной из основных стратегий снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, в связи с чем дальнейший поиск факторов риска атеросклероза и способов его коррекции представляет значительный интерес.

В ряде исследований изучена взаимосвязь между дефицитом витамина D₃ и дисплазией соединительной ткани. Так, у лиц с НДСТ содержание 25(ОН)D₃ было значимо ниже, чем в группах без НДСТ [22, 23].

О влиянии витамина D на состояние соединительной ткани свидетельствует изменение биомаркеров деградации коллагена. В частности, сывороточный уровень матриксной металлопротеина-

зы 9-го типа (ММР-9) был значительно снижен на фоне приема витамина D [24].

Основными звеньями патогенеза НДСТ считают нарушение коллагенообразования, метаболизма гликозаминогликанов, минерального обмена, биоэнергетического состояния и процессов перекисного окисления [8, 25-28].

Витамин D играет ключевую роль в гомеостазе кальция и таким образом обеспечивает минерализацию коллагенового матрикса [12].

Помимо участия в гомеостазе кальция витамин D также способствует всасыванию магния в кишечнике, дефицит последнего является одним из ведущих патогенетических звеньев прогрессирования НДСТ [27].

Несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи между ТКМ БЦА, наличием НДСТ и сывороточным уровнем витамина D, нами установлены ассоциации НДСТ и сывороточного уровня витамина D с наиболее распространенными факторами риска развития атеросклероза.

Данная взаимосвязь подтверждается и ранее проведенными исследованиями. Так, была выявлена ассоциация повышенного уровня ТГ, увеличение соотношения ApoB/ApoA1 и снижения концентрации витамина D в сыворотке крови [29], увеличение же уровня

Таблица 3

Показатели УЗДГ БЦА в исследуемых группах [таблица составлена авторами] / Indicators of carotid ultrasound imaging in the studied groups [table compiled by the authors]

Сосуд	Параметр	Пациентки с НДСТ (n = 27)		Пациентки без НДСТ (n = 93)		p	
		Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа
ОСА	Vs, см/с	70,0 (60,0 ± 74,0)	64,0 (58,0 ± 76,0)	66,0 (58,0 ± 76,0)	68,0 (54,0 ± 78,0)	0,94	0,95
	Vd, см/с	21,0 (17,0 ± 23,0)	20,00 (16,82 ± 23,80)	20,00 (17,3 ± 22,0)	19,04 (17,0 ± 23,00)	0,68	0,79
	RI	0,70 (0,67 ± 0,73)	0,70 (0,67 ± 0,74)	0,69 (0,66 ± 0,73)	19,0 (17,0 ± 23,0)	0,67	0,35
	PI	1,08 (1,01 ± 1,15)	1,08 (1,01 ± 1,17)	1,05 (0,99 ± 1,15)	1,03 (1,00 ± 1,13)	0,61	0,35
ВСА	Vs, см/с	60,0 56,0 ± 75,00	61,00 50,0 ± 80,00	63,0 (54,0 ± 74,0)	60,0 (50,0 ± 74,0)	0,99	0,59
	Vd, см/с	26,5 (23,7 ± 31,6)	25,0 (20,7 ± 32,0)	24,5 (21,9 ± 29,0)	24,0 (20,1 ± 25,9)	0,31	0,36
	RI	0,60 (0,58 ± 0,63)	0,59 (0,57 ± 0,62)	0,60 (0,57 ± 0,69)	0,60 (0,57 ± 0,63)	0,90	0,64
	PI	0,86 (0,82 ± 0,88)	0,84 (0,80 ± 0,90)	0,86 (0,80 ± 0,92)	0,86 (0,80 ± 0,91)	0,99	0,67
ПА	Vs, см/с	40,0 (32,0 ± 49,0)	40,0 (36,0 ± 46,0)	40,0 (36,0 ± 49,00)	40,0 (35,0 ± 46,00)	0,30	0,91
	Vd, см/с	14,0 (10,2 ± 16,0)	17,0 (14,0 ± 19,0)	15,0 (13,0 ± 17,0)	14,0 (11,0 ± 18,0)	0,23	0,049
	RI	0,65 (0,55 ± 0,69)	0,62 (0,53 ± 0,68)	0,66 (0,63 ± 0,70)	0,67 (0,60 ± 0,71)	0,49	0,15
	PI	0,96 (0,75 ± 1,05)	0,91 (0,77 ± 0,99)	1,14 (1,07 ± 1,16)	0,98 (0,92 ± 1,08)	0,49	0,01
СМА (n = 79)	Vs, см/с	69,0 (62,0 ± 74,0)	71,0 (59,0 ± 75,0)	66,0 (58,0 ± 70,5)	68,0 (60,0 ± 75,5)	0,34	0,24
	Vd, см/с	33,0 (28,00 ± 35,5)	34,0 (26,00 ± 36,0)	29,0 (23,50 ± 32,0)	27,5 (25,00 ± 33,0)	0,03	0,04
	RI	0,52 (0,45 ± 0,64)	0,55 (0,46 ± 0,69)	0,66 (0,51 ± 0,73)	0,63 (0,55 ± 0,79)	0,10	0,23
	PI	0,79 (0,71 ± 0,87)	0,77 (0,70 ± 0,90)	0,86 (0,81 ± 0,97)	0,92 (0,84 ± 1,03)	0,03	0,01

Примечание. Значения представлены в виде медианы (Q1 ± Q3). Vd — диастолическая скорость, Vs — систолическая скорость.

витамина D обуславливает значимое снижение индекса ЛПНП/ЛПВП [30].

Показан вазопротекторный эффект витамина D, обусловленный влиянием на эндотелий через регуляцию пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, подавление воспалительной реакции и повышение чувствительности клеток к инсулину [31].

Также описано влияние витамина D на регуляцию иммунной системы путем изменения активности синтеза воспалительных цитокинов и ингибирования пролиферации провоспалительных клеток [32]. Результаты мета-анализа подтверждают существенное снижение уровня циркулирующего С-реактивного белка у пациентов, получавших витамин D [33].

Анализ значений абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна у пациенток исследуемых групп указывает на текущее ремоделирование сосудистой стенки и сохранение миогенного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса на экстракраниальном уровне в бассейне ОСА и ВСА. При этом на интракраниальном уровне каротидного бассейна наблюдались компенсаторные реакции, направленные на поддержание стабильности перфузии головного мозга, что свидетельствует, с одной стороны, о более широком диапазоне ауторегуляции средней мозговой артерии, а с другой — об имеющемся ремоделировании, носящем адаптивный характер. Однако значимое снижение Vd на фоне низких значений пульсационного индекса правой ПА у пациенток с НДСТ может являться следствием участия позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции, обеспечивая в качестве шунта в условиях сниженного кровотока по СМА, на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий у последних, сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне.

Насколько нам известно, исследования, посвященные данной проблематике, немногочисленны. К преимуществам исследования следует отнести однородность группы включенных в него пациенток: небольшой разброс значений возраста и продолжительности постменопаузы, отсутствие различий в степени АГ и стадии ГБ. Также к преимуществам следует отнести наличие данных лабораторных и инструментальных обследований у всех участников исследования.

Основным ограничением исследования является размер выборки, возможное увеличение мощности исследования могло бы способствовать получению новых ассоциаций.

Выводы

1. В проведенном исследовании более чем у половины пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде и имеющих АГ, выявлено атеросклеротическое поражение БЦА.

2. Снижение Vd на фоне низких значений пульсационного индекса ПА у пациенток с НДСТ может являться следствием участия ПА в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции, что обеспечивает сохранение регионарного кровотока головного мозга на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий.

Заключение

В проведенном исследовании получены данные, подтверждающие гипотезу о значимом вкладе НДСТ в развитие атеросклеротического поражения БЦА. Также рассмотрена возможная роль дефицита витамина D в развитии атеросклероза БЦА. ■

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Information and compliance with ethical standards when conducting research. The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committees of all participating clinical centers. Before inclusion in the study, written informed consent was obtained from all participants.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. *Sohrabji F.* Cerebrovascular Stroke: Sex Differences and the Impact of Estrogens. Estrogen Effects on Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Neuroprotection and Repair.

Published online January 1, 2015: 125-141.

DOI: 10.1016/B978-0-12-801479-0.00009-7.

2. *Reeves M. J., Bushnell C. D., Howard G., et al.* Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (10): 915-926. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
3. *Towfighi A., Saver J. L., Engelhardt R., Ovbiagele B.* A midlife stroke surge among women in the United States. *Neurology.* 2007; 69 (20): 1898-1904. DOI: 10.1212/01.WNL.0000268491.89956.C2.
4. *Virani S. S., Alonso A., Aparicio H. J., et al.* Heart Disease and Stroke Statistics — 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143 (8): E254-E743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
5. *Bonati L. H., Jansen O., de Borst G. J., Brown M. M.* Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis. *Lancet Neurol.* 2022; 21 (3): 273-283. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00359-8.
6. *Li Y., Zhao D., Wang M., et al.* Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. *Maturitas.* 2021; 143: 171-177. DOI: 10.1016/J.MATURITAS.2020.10.007.
7. *Аникин В. В., Арсентьев В. П., Арутюнов П. П. и др.* Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал.* 2013; (1): 1-32. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1s1. [Anikin V. V., Arsent'ev V. G., Arutyunov G. P., et al. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2013; (1): 1-32. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1s1. (In Russ.)]
8. *Акатова Е. В., Аникин В. В., Арсентьев В. Г.* Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия.* 2019; 7 (33): 9-42. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42. [Akatoeva E. V., Anikin V. V., Arsent'ev V. G., et al. Undifferentiated connective tissue dysplasia (the project of guidelines). *Terapiya* 2019; 7 (33): 9-42. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.9-42. (In Russ.)]
9. *Surdu A. M., Pinzariu O., Ciobanu D. M., et al.* Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicine.* 2021; 9 (2): 1-16. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9020172.
10. *Garcia J. H., Ho K. L.* Carotid atherosclerosis. Definition, pathogenesis, and clinical significance. *Neuroimaging Clin N Am.* 1996; 6 (4): 801-810.
11. *Munro J. M., Cotran R. S.* The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest.* 1988; 58 (3): 249-261.

12. Norman P. E., Powell J. T. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014; 114 (2): 379-393. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
13. Nitsa A., Toutouza M., Machairas N., Mariolis A., Philippou A., Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo.* 2018; 32 (5): 977-981. DOI: 10.21873/INVIVO.11338.
14. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74 (11): 1498-1513. DOI: 10.1038/S41430-020-0558-Y.
15. Anagnostis P., Livadas S., Goulis D. G., et al. EMAS position statement: Vitamin D and menopausal health. *Maturitas.* 2023; 169: 2-9. DOI: 10.1016/J.MATURITAS.2022.12.006.
16. Zittermann A., Gummert J. F. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients.* 2010; 2 (4): 408-425. DOI: 10.3390/NU2040408.
17. Wang T. J. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med.* 2016; 67: 261-272. DOI: 10.1146/ANNUREV-MED-051214-025146.
18. Chen F. H., Liu T., Xu L., Zhang L., Zhou X. B. Association of Serum Vitamin D Level and Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2018; 37 (6): 1293-1303. DOI:10.1002/JUM.14494.
19. Sprynger M., Rigo F., Moonen M., et al. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018; 19 (11): 1195-1221. DOI: 10.1093/EHJCI/JEY103.
20. Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M. L. E. L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascu. *Eur Heart J.* 2018; 39 (9): 763-816. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHX095.
21. Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Y., Belaya Z. E., et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of Vitamin D deficiency in adults. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2016; 62 (4): 60-84. DOI: 10.14341/PROBL201662460-84.
22. Даниленко О. В., Смирнова Н. Н., Чурилов Л. П. Низкая обеспеченность витамином Д у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017; 4 (20): 50-60. [Danilenko O. V., Smirnova N. N., Churilov L. P. Low level of vitamin d in individuals with non-syndromal hereditary disorders of connective tissue. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2017; 4 (20): 50-60. (In Russ.)]
23. Даниленко О. В., Смирнова Н. Н. Обеспеченность витамином d подростков с дисплазией соединительной ткани. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2018; 3 (68): 76-81. [Danilenko O. V., Smirnova N. N. Provision of Vitamin D for adolescents with connective tissue dysplasia. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2018; 3 (68): 76-81. (In Russ.)]
24. Vitar R. M. L., Fonteyne P., Knutsson K. A., et al. Vitamin D Supplementation Impacts Systemic Biomarkers of Collagen Degradation and Copper Metabolism in Patients With Keratoconus. *Transl Vis Sci Technol.* 2022; 11 (12). DOI: 10.1167/TVST.11.12.16.
25. Ben Salha M., Repina N. B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2016; 24 (4): 164-172. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172.
26. Кытько О. В., Дыдыкина И. С., Санькова М. В. и др. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани. *Вопросы питания.* 2020; 5 (89): 35-43. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064. [Kytko O. V., Dydykina I. S., Sankova M. V., Kryuchko P. V., Chilikov V. V. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. *Vopr. Pitan.* 2020; 89 (5): 35-43. (In Russ.)]
27. Изможерова Н. В., Шамбатов М. А., Бахтин В. М. и др. Роль дефицита магния в патогенезе недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Фарматека.* 2021; 13 (28): 63-68. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.63-68. [Izmozherova N. V., Shambatov M. A., Bakhtin V. M., Popov A. A. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Farmateka.* 2022; 13 (28): 63-68. DOI: 10.18565/PHARMATECA.2021.13.63-68. (In Russ.)]
28. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский медицинский журнал.* 2008; 4: 230-238. [Torshin I. Yu., Gromova O. A. A connecting tissue dysplasia, cellular biology and molecular influences of magnesium. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2008; 16: 4: 230-238. (In Russ.)]
29. Miettinen M. E., Kinnunen L., Leiviskä J., et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D). *PLoS One.* 2014; 9 (7). DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0100235.
30. Jorde R., Figenschau Y., Hutchinson M., Emaus N., Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64 (12): 1457-1464. DOI: 10.1038/EJCN.2010.176.
31. Lee J. H., O'Keefe J. H., Bell D., Hensrud D. D., Holick M. F. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (24): 1949-1956. DOI: 10.1016/J.JACC.2008.08.050.
32. Yin K., Agrawal D. K. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2014; 7 (1): 69-87. DOI: 10.2147/JIR.S63898.
33. Chen N., Wan Z., Han S. F., Li B. Y., Zhang Z. L., Qin L. Q. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2014; 6 (6): 2206-2216. DOI: 10.3390/NU6062206.

Сведения об авторах:

Шамбатов Мурад Акбар оглы, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; Muraz.shambatov@rambler.ru

Измозерова Надежда Владимировна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Свердловской области; заведующая лабораторией медицинского материаловедения и биокерамики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, 20; nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артем Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ведущий научный сотрудник лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, 20; art_popov@mail.ru

Гришина Ирина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; grishif@mail.ru

Вихарева Анна Андреевна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский госу-

дарственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; инженер лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, 20; anna1993vi@gmail.com

Колотова Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; заместитель главного врача по медицинской части Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Городская клиническая больница № 40 города Екатеринбурга»; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; kolotova@gkb40.ur.ru

Information about the authors:

Muraz A. Shambatov, PhD student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Muraz.shambatov@rambler.ru

Nadezhda V. Izmozherova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and clinical pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Chief freelance specialist-clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region; Head of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics at the Federal State Budgetary Institution of Science Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620066, Russia; nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital

therapy and emergency medical care at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics at the Federal State Budgetary Institution of Science Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620066, Russia; art_popov@mail.ru
Irina F. Grishina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Policlinal, ultrasound and functional diagnostics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; grishif@mail.ru

Anna A. Vikhareva, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; engineer of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics at the Federal State Budgetary Institution of Science Institute of High-Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 20 Akademicheskaya str., Yekaterinburg, 620066, Russia; anna1993vi@gmail.com
Galina B. Kolotova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Deputy Chief Physician for the Medical Department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 40; 189 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia; kolotova@gkb40.ur.ru

Поступила/Received 03.05.2023

Поступила после рецензирования/Revised 06.06.2023

Принята в печать/Accepted 12.06.2023

Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали. Обзор сателлитного симпозиума

И. А. Белокрылов, <https://orcid.org/0000-0001-8265-3694>, ivan_belokrylov@mail.ru

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38

Резюме

Введение. В рамках Российского национального конгресса кардиологов в день его открытия 21 сентября 2023 под председательством докторов медицинских наук, профессоров Ю. А. Карпова и О. Д. Остроумовой состоялся сателлитный симпозиум «Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали».

Цель работы. Представить обзор основных положений прозвучавших на симпозиуме докладов О. Д. Остроумовой «“Старые” и “новые” факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией» и А. О. Недошивина «Качество жизни больного стабильной ишемической болезнью: суррогатная конечная точка или важнейшая цель лечения?» для повышения осведомленности кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и гериатров о современных подходах к лекарственной терапии пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с учетом возраста, коморбидности, баланса эффективности и безопасности препаратов, особенно в терапии пожилых пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, лекарственная терапия, пожилой пациент.

Для цитирования: Белокрылов И. А. Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали. Обзор сателлитного симпозиума. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 90-95. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.013>

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

Improving the quality of life and improving prognosis in cardiology: two sides of the same coin. Overview of the satellite symposium

Ivan A. Belokrylov, <https://orcid.org/0000-0001-8265-3694>, ivan_belokrylov@mail.ru

State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voyno-Yasenetsky; 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

Abstract

Background. Within the framework of the Russian National Congress of Cardiology, on its opening day on September 21, 2023, a satellite symposium "Improving the quality of life and improving the prognosis in cardiology: two sides of the same coin" was held under the chairmanship of Doctors of Medical Sciences, Professors Yu. A. Karpov and O. D. Ostroumova.

Objective. To present an overview of the reports made at the symposium by O. D. Ostroumova «"Old" and "new" risk factors for cardiovascular complications in patients with arterial hypertension» and A. O. Nedoshivin «Quality of life of a patient with stable ischemic disease: a surrogate endpoint or the most important goal of treatment?» in order to raise awareness of cardiologists, therapists, general practitioners and geriatricians about modern approaches to drug therapy of patients with arterial hypertension and coronary heart disease, taking into account age, comorbidity, balance of efficacy and safety of drugs, especially in the treatment of elderly patients.

Keywords: arterial hypertension, coronary heart disease, risk factors for cardiovascular complications, drug therapy, elderly patient.

For citation: Belokrylov I. A. Improving the quality of life and improving prognosis in cardiology: two sides of the same coin. Overview of the satellite symposium. Lechaschi Vrach. 2023; 12 (26): 90-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.013>

Conflict of interests. Not declared.

С 21 по 23 сентября 2023 года в Москве прошел главный форум отечественных кардиологов — Российский национальный конгресс кардиологов [1]. В его рамках под председательством докторов медицинских наук, профессоров Ю. А. Карпова и О. Д. Остроумовой состоялся сателлитный симпозиум «Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали» [2]. Его цель — повысить осведомленность врачей о современных подходах к лекарственной терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) с учетом возраста, коморбидности, баланса эффективности и безопасности назначаемой терапии.

«Старые» и «новые» факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ

Так назвала свой доклад заместитель главного внешнего специалиста-кардиолога по амбулаторной работе Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д.м.н., профессор Ольга Дмитриевна Остроумова (Москва). Спикер напомнила аудитории, что факторы риска (ФР) у пациентов с АГ, которые определяют прогноз и влияют на качество жизни, благодаря проводимым исследованиям постоянно пополняются новыми данными. В результате претерпела изменения шкала оценки сердечно-сосудистого риска SCORE, на смену которой пришла шкала SCORE2 [3] (табл.), в которой указаны новые (выделенные жирным шрифтом) ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — низкий вес при рождении, миграция, загрязнение воздуха и шум.

Напомним, что SCORE2 позволяет оценить десятилетний риск смерти и смертельных случаев ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет с ФР, которые не лечились или были стабильными в течение нескольких лет. SCORE2-OP оценивает риск пяти- и десятилетних смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) с поправкой на конкурирующие риски у практически здоровых людей в возрасте ≥ 70 лет.

В новых европейских рекомендациях по АГ 2023 года также выделены новые ФР, влияющие на развитие ССЗ [4]. Это нарушения сна (расстройства когнитивных функций уже упоминались в предыдущих рекомендациях в качестве признаков поражения головного мозга как органа-мишени АГ, хотя их выявление пока и не входит в рутинное обследование), мигрень, депрессивные синдромы и эректильная дисфункция (табл.).

Большой вклад в стратификацию рисков вносят сопутствующие заболевания. Они могут быть как коморбидными (патогенетически связанными с гипертензией), так и существующими независимо от нее. В целом, чтобы уйти от выяснения порой весьма запутанных патогенетических связей, подобную патологию можно описать термином «полиморбидность», под которым подразумевается любое сосуществование двух и более заболеваний в различных стадиях и фазах своего развития у одного человека. Полиморбидность не стоит путать с мультиморбидностью, то есть сочетанием у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза. При этом не подразумевается каких-либо причинно-следственных отношений и статистических характеристик [5].

Тесная взаимосвязь существует между АГ и хронической болезнью почек (ХБП). С одной стороны, развитие ХБП и снижение функции почек приводят к повышению артериального

давления (АД), с другой, наличие АГ связано со значительным ухудшением прогноза пациентов с ХБП из-за повышенного риска развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. Сопутствующая ХБП (особенно на продвинутой стадии со снижением скорости клубочковой фильтрации — СКФ) негативно влияет на целевые показатели АД. Систолisches АД (САД) у таких больных необходимо поддерживать в диапазоне от (менее) 140 до 130, а диастолическое (ДАД) — от (менее) 80 до 70 мм рт. ст. Установленный клиническими рекомендациями целевой уровень САД при АГ с ХБП на 10 пунктов выше, чем при сочетании АГ с сахарным диабетом (СД), ИБС и инсультом в анамнезе [6], потому что добиться соответствия этому уровню сложнее, чем при других сопутствующих заболеваниях. Какие же препараты способны наиболее эффективно и безопасно помочь в достижении этой цели?

К наиболее перспективным относится группа блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности блокаторы рецепторов ангиотензина (АТ) II (сартаны), с которыми, по словам докладчика, трудно конкурировать в плане нефропротекции. Подчеркнув, что при выборе конкретного препарата необходимо учитывать показатель СКФ, профессор О. Д. Остроумова привлекла внимание слушателей к такому представителю класса сартанов, как кандесартан (Ангиаканд), который превосходит другие сартаны по длительности и силе антигипертензивного эффекта [7, 8]. Этот селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АТ1-рецепторы) образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией, оказывая вазодилатирующее, гипотензивное и диуретическое действие. В результате блокирования АТ1-рецепторов ангиотензина II происходит компенсаторное дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови [9].

Антигипертензивный эффект кандесартана Ангиаканд обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), при этом отсутствует влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечено случаев выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата, а также синдрома отмены после прекращения терапии, что говорит о хорошем профиле безопасности. Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы обычно развивается в течение двух часов. На фоне продолжающейся терапии препаратом в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение четырех недель и сохраняется на протяжении всего лечения [9].

Ангиаканд (кандесартан) повышает почечный кровоток и не изменяет или же увеличивает СКФ, тогда как сосудистое сопротивление в почках и фильтрационная фракция снижаются. Препарат обеспечивает дозозависимое плавное снижение АД и не влияет на концентрацию глюкозы и липидный профиль у пациентов с АГ и СД 2 типа. Возраст и половая принадлежность не влияют на эффективность препарата [9].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и снижением фракции выброса левого желудочка менее 40% прием кандесартана способствовал снижению ОПСС и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению концентрации альдостерона [9]. В исследовании CHARM-ALTERNATIVE [10] кандесартан достоверно снижал риск первичной конечной точки (смерть плюс госпитализация в связи с обострением ХСН) на 23%, но показатель смертности достоверно не менялся.

Факторы, влияющие на риск ССЗ у пациентов с АГ [3] / Factors affecting the risk of cardiovascular diseases in patients with arterial hypertension [3]

Параметры стратификации рисков, включенных в SCORE2 и SCORE2-OP	Установленные и предложенные новые ФР
- Пол (мужчины предрасположены к ССЗ больше, чем женщины) - Возраст - Уровень САД - Курение в настоящем или прошлом - Холестерин, не содержащий липопротеиды высокой плотности	- Пол (мужчины предрасположены к ССЗ больше, чем женщины) - Возраст - Уровень САД - Курение в настоящем или прошлом - Холестерин, не содержащий липопротеиды высокой плотности - Семейный или родительский анамнез ранней гипертонии - Личный анамнез злокачественной гипертонии - Семейный анамнез преждевременных ССЗ (мужчины в возрасте от 55, а женщины — от 65 лет) - ЧСС в состоянии покоя более 80 уд./мин Низкий вес при рождении - Сидячий образ жизни - Избыточный вес или ожирение - Сахарный диабет - Повышенный уровень мочевой кислоты - Повышенный уровень липопротеина (а) - Неблагоприятные исходы беременности (невынашивание, преждевременные роды, гипертонические расстройства, гестационный диабет) - Ранняя менопауза - Хрупкость костей - Психосоциальные и социально-экономические факторы Миграция Воздействие загрязнения воздуха и шума
Дополнительные клинические состояния или сопутствующие заболевания	Поражение органов-мишеней
- Резистентная гипертензия Нарушения сна - Хроническая обструктивная болезнь легких - Подагра - Хронические воспалительные заболевания - Неалкогольная жировая болезнь печени - Хронические инфекции (включая длительный COVID-19) Мигрень Депрессивные синдромы Эректильная дисфункция	- Резистентная гипертензия - Нарушения сна - Хроническая обструктивная болезнь легких - Подагра - Хронические воспалительные заболевания - Неалкогольная жировая болезнь печени - Хронические инфекции (включая длительный COVID-19) - Мигрень - Депрессивные синдромы - Эректильная дисфункция - Повышенная жесткость крупных артерий: пульсовое давление у пожилых людей ≥ 60 мм рт. ст. - Сонно-бедренная скорость пульсовой волны > 10 м/с при наличии) - Электрокардиография — признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): индекс Соколова — Лиона > 35 мм - Корнельское напряжение: > 20 мм у женщин или > 28 мм у мужчин - Эхокардиографическая ГЛЖ: массовый индекс ЛЖ у мужчин > 50 г/м, у женщин > 47 г/м (где м — рост в метрах) - Индексация для BSA (объем ЛЖ на площадь поверхности тела) может быть использована у пациентов с нормальным весом: > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин - Умеренная альбуминурия — 30-300 мг/24 часа или повышение соотношения альбумин/креатинин (предпочтительно в утренней моче) — 30-300 мг/г 3-я стадия ХБП с расчетной СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² - Лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ - Прогрессирующая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек и др.

Профессор О. Д. Остроумова сообщила, что Ангиаканд (кандесартан) полностью биоэквивалентен референтному препарату, доступен по цене и превосходит другие сартаны по длительности и силе антигипертензивного эффекта, снижает риск инсульта, усиливает нефропротекцию и замедляет развитие нарушений памяти [11]. Препарат уменьшает размеры атеросклеротического поражения сосудов в комбинированной терапии: в группе приема кандесартана с аторвастатином общая площадь поражения коронарных артерий и нисходящего отдела грудной аорты достоверно уменьшилась в отличие от группы монотерапии аторвастатином. Значение таких плейотропных эффектов сложно переоценить.

Уникальной особенностью препарата является большая (свыше 24 часов) продолжительность действия. Кандесартан (Ангиаканд) мощно связывается с рецепторами, имея больше точек контакта с ними по сравнению с родоначальниками класса сартанов —

лозартаном и валсартаном. Тот факт, что для препарата характерно необратимое и самое длительное связывание с АТ 1-рецепторами среди сартанов, коррелирует с длительностью действия препарата. Такие препараты позволяют надежно контролировать уровень АД, особенно в ночные и ранние утренние часы, потому что происходит наложение остаточного действия предыдущей дозы препарата на его новый прием. Сверхдлительное действие Ангиаканда крайне важно также в ситуации пропуска дозы или смещения времени приема, а кроме того, в плане повышения комплаентности пациента, которому удобнее принять одну таблетку в день, чем делать это несколько раз в сутки.

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании SCOPE в параллельных группах была показана способность кандесартана положительно влиять на когнитивные функции и защищать от инсульта [11]. В исследовании участво-

вали 4937 пожилых пациентов с АГ, наблюдавшихся в течение 3-5 лет, что составило 18 445 пациенто-лет терапии, а проводилось оно в 527 центрах из 15 стран мира. Планировалось сравнение группы кандесартана с группой плацебо, но по этическим соображениям 84% пациентов контрольной группы все же получали антигипертензивные препараты (не включавшие сартаны). Снижение АД было зафиксировано в обеих группах, но только в группе кандесартана был отмечен статистически значимый защитный эффект в плане профилактики инсульта. При этом риск нефатальных инсультов снизился на 28% ($p = 0,04$), общего количества инсультов — на 24% ($p = 0,056$), риск инсультов у больных изолированной систолической АГ уменьшился на 42% ($p = 0,049$) [11].

Плейотропными эффектами отличается и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) Фозинап (фозиноприл). Благодаря балансу эффективности и безопасности он показан пожилым пациентам с АГ, особенно при наличии ХБП [12]. Препарат обладает высокими органопротективными свойствами — замедляет прогрессирование атеросклероза и гипертрофии левого желудочка при АГ, предупреждая их дальнейшее развитие, а также проявляет нефропротективную способность, доказанную в том числе в исследовании ESPERAL [13]. В этом исследовании фозиноприл продемонстрировал выраженное нефропротективное действие, значительно превзойдя нифедипин ГИТС по способности замедлять прогрессирование нарушения функции почек (в том числе потерю альбумина с мочой и наступление конечной почечной точки с удвоением уровня креатинина и необходимостью в переводе больного на гемодиализ) у пациентов с первичными заболеваниями почек и АГ [13].

Докладчик также отметила, что Фозинап (фозиноприл) служит препаратом выбора для нефропротекции пациентов с АГ и СД. Среди всех антигипертензивных препаратов фозиноприл в комбинации с амлодипином и при монотерапии наиболее эффективно замедляет прогрессирование хронической почечной недостаточности у пациентов с СД и АГ. Комбинацию фозиноприла с амлодипином профессор Остроумова назвала очень удачной, сообщив, что при сочетанном назначении ингибитора АПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция наблюдается эффект минимизации нежелательных явлений, который никто не может пока объяснить: уменьшается частота возникновения кашля под влиянием первого и отеков — под влиянием второго. При этом фозиноприл и сам по себе отличается низкой частотой возникновения кашля по сравнению с другими ингибиторами АПФ.

К преимуществам препарата Фозинап относится также двойной компенсаторный путь его выведения — примерно 60% через почки и 40% через печень [12], что обеспечивает возможность его применения у больных с патологией данных органов без коррекции дозы.

Эффективность фозиноприла при ХСН и АГ была доказана в исследовании ФАСОН [14]. Течение ХСН достоверно улучшалось на терапии данным препаратом, а целевое АД было достигнуто у 72% пациентов. Замедление прогрессирования ХСН на фоне приема фозиноприла было также подтверждено в исследовании FEST, показавшем, что препарат повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает частоту клинических событий, свидетельствующих о прогрессировании ХСН [15].

Качество жизни больного стабильной ишемической болезнью: суррогатная конечная точка или важнейшая цель лечения?

Доклад на данную тему представил ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

им. В. А. Алмазова» Минздрава России, генеральный секретарь Российского кардиологического общества, доктор медицинских наук, профессор Александр Олегович Недошвин (Санкт-Петербург).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ИБС занимает первое место среди 10 ведущих причин смерти в мире, достигая более 9 млн смертельных случаев в год с долей в структуре общей смертности около 27% [16]. В 50-60% случаев ИБС остается нераспознанной и почти у половины больных манифестирует сразу инфарктом миокарда. Распространенность стенокардии как самой часто встречающейся формы ИБС увеличивается с возрастом: у женщин с 5-7% до 10-12%, а у мужчин с 4-7% до 12-14% в категориях 45-64 года и 65-85 лет соответственно [16].

Как же повысить качество жизни больного с любой кардиальной патологией? Сложности здесь подстерегают врача на каждом шагу, ведь не существует усредненного пациента, в том числе и со стабильной ишемической болезнью. Так, в Европейских рекомендациях «Хронические коронарные синдромы» 2019 года, которые действуют и по сей день, описаны 6 сценариев, которые чаще всего встречаются на практике [17]. Это пациенты:

- 1) с предполагаемой ИБС и стабильными симптомами стенокардии и/или одышкой;
- 2) с вновь возникшей ХСН или дисфункцией ЛЖ и предполагаемой ИБС;
- 3) с симптомами, стабилизировавшимися меньше чем через год после острого коронарного синдрома (ОКС), или с недавней реваскуляризацией;
- 4) после более чем одного года с момента первичного установления диагноза ИБС или реваскуляризации;
- 5) со стенокардией, предполагаемый механизм которой заключается в вазоспазме или микрососудистом поражении;
- 6) бессимптомные пациенты с выявленной при скрининге ИБС [17].

Перед нами шесть портретов разных пациентов, и мы должны подобрать им лечение, которое максимально улучшит не только их прогноз, но и качество жизни. Пациент склонен к комплаентности, когда на фоне терапии качество его жизни существенно повышается. К сожалению, препараты для пожизненного приема, положительно влияющие на прогноз, но не отражающиеся на качестве жизни больного, демонстрируют невысокую приверженность их приему с его стороны.

Чаще всего на практике встречаются больные с типичной стенокардией 2-го и 3-го функционального класса, которые требуют хорошей антиангинальной противоишемической терапии. Но есть и пациенты с нетипичным болевым синдромом, поэтому в последних клинических рекомендациях одышка выступает в качестве эквивалента стенокардии [17]. Более того, тяжесть состояния ранжируется в зависимости от степени одышки.

Пациент, который недавно перенес ОКС, и тот, у кого 10 лет назад был инфаркт, а сейчас вновь возникли признаки стенокардии, больной с ХСН и без нее, — это разные клинические ситуации. Да и механизм развития ИБС у них различен. Кардиологи и терапевты чаще всего думают о поражении эпикардиальных коронарных артерий, проявляя стенозоцентрический подход, который не всегда верен, и забывая, что микрососудистое поражение тоже часто может быть причиной стенокардии. И, наконец, не надо забывать о спазме коронарных артерий — динамической коронарной обструкции. Причем зачастую все перечисленные механизмы в той

или иной степени бывают представлены у одного пациента. Особый интерес вызывают больные с микрососудистым поражением, поскольку сегодня исследователи уделяют много внимания ишемии без стеноза коронарных артерий.

На качество жизни пациентов с ИБС в значительной степени влияет и коморбидность. Они могут сильно страдать от хронической обструктивной болезни легких или поражения артерий нижних конечностей, а ведь эти заболевания крайне затрудняют выбор антиангинальной терапии. Коморбидность хорошо описана при стабильной стенокардии: чаще всего ей сопутствуют АГ и СД 2 типа, поэтому при выборе антиангинальной противоишемической терапии очень важно назначить пациенту такой препарат, который не оказывал бы негативного влияния на состояние углеводного обмена, а, желательно, улучшал его. К часто встречающимся коморбидным состояниям при ИБС относятся цереброваскулярная болезнь и сердечная недостаточность, а также упомянутые выше бронхиальная астма и поражения артерий ног. Коморбидность ухудшает и качество жизни пациента, и его прогноз, затрудняя выбор препаратов. У кардиолога очень непростая задача — привести пациента к первому функциональному классу.

Таким образом, оптимальная медикаментозная терапия — это удовлетворительный контроль симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий при максимальной приверженности и минимуме побочных эффектов (определение из последних Европейских рекомендаций) [4]. Однако опросное исследование EUROASPIRE V Европейского общества кардиологов (ЕОК) для изучения образа жизни, ФР и медикаментозного лечения пациентов с ИБС из 24 европейских стран показало, что у подавляющего большинства респондентов со стабильной стенокардией и ИБС рекомендуемые в руководствах стандарты вторичной профилактики (липидный профиль, уровень АД и т. п.) не обеспечиваются [18].

В реальной клинической практике это приводит к сохранению симптоматики у огромного числа больных. На фоне антиангинальной терапии, согласно данным многочисленных исследований, приступы стенокардии повторялись по крайней мере один раз в месяц у 21,2–50% пациентов. У 50,5% больных симптомы сохранялись даже при оптимизации терапии с применением по меньшей мере трех антиангинальных препаратов уже после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У 12% пациентов приступы отмечались ежедневно или еженедельно, причем средний возраст больных в группе с ежедневными приступами был наименьшим (!). 26% пациентов с ежедневной или еженедельной стенокардией оценивались врачами как не имеющие ангинозной боли.

Каково же качество жизни пациентов со стенокардией? Три четверти из них вынуждены ограничивать свою трудовую деятельность. Полное или очень сильное влияние стенокардии на качество жизни отмечают около 40% пациентов. В большей степени на ограничение жаловались женщины, а также более молодые и длительно наблюдающиеся больные. Наличие или отсутствие в анамнезе ЧКВ никакого влияния на качество жизни не оказывало.

От эры доказательной медицины, когда качество жизни больного оставалось в стороне, констатировал докладчик, мы переходим к медицине пациентоориентированной, когда оно выходит на передний план. В связи с этим все большее значение приобретают препараты второй линии, назначаемые пациентам со стабильной стенокардией (ивабрадин, ранолазин, никорандил и триметазидин) [6]. Термин «препараты второй линии» не означает их второсортность, а лишь место

в последовательной схеме терапии пациента со стабильной стенокардией: сначала бета-блокатор, затем бета-блокатор в комбинации с дигидропиридином, затем прибавление органического нитрата и на четвертом шаге добавление препарата второй линии (иерархический подход) [6].

Однако, по мнению профессора А. О. Недошивина, эта схема больше не работает. Ведь механизм стенокардии (ишемии) заключается в нарушении баланса между доставкой кислорода и потребностью миокарда в нем. Все «иерархические» препараты первой линии так или иначе способствуют выравниванию этого баланса за счет влияния на показатели гемодинамики, но более современным является так называемый бриллиантовый подход, предложенный итальянским кардиологом Роберто Феррари и предполагающий применение препаратов второй линии, не обладающих гемодинамическими эффектами, не на третьем-четвертом шаге в качестве терапии отчаяния, а прямо на первой линии терапии пациентов, подходящих по патогенетическим и гемодинамическим параметрам.

Такая возможность предусмотрена клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2019 года по лечению хронического коронарного синдрома, в которых триметазидин усилил свои позиции благодаря повышению класса рекомендаций с IIb до IIa [4], тогда как в отечественных рекомендациях [6] пока сохраняется иерархический подход.

Таким образом, у больного с микрососудистым поражением и/или низкой ЧСС (менее 50 уд./мин) либо с пониженным АД, заявил докладчик, уже на первой линии, на первом шаге терапии нужно идти на назначение триметазидина (Депренорм® МВ и Депренорм® ОД) — самого известного из препаратов второй линии, эффективность и безопасность которого проверена без малого тридцатью годами применения в отечественной кардиологической практике. Когда-то, отметил докладчик, триметазидин рассматривался как некий «довесок» к основной терапии ИБС, а сегодня это полноценная, самостоятельная, абсолютно патогенетически обоснованная составляющая терапии стабильной стенокардии.

Депренорм® ОД — первый отечественный триметазидин однократного применения в оптимальной суточной дозировке — принимается по 1 таблетке 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаентность пациента. Так, в исследовании зависимости приверженности лечению от кратности приема препарата, которое выполнил W. H. Frishman, было показано, что при однократном приеме в сутки комплаентность проявляют 79% пациентов, при двукратном — 69%, трехкратном — 65%, четырехкратном — лишь 51% ($p < 0,001$) [21]. Депренорм® ОД сочетает в себе удобство применения и доступную стоимость курсовой терапии. Рекомендован при длительном лечении ИБС, для профилактики приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии [19–21]. ■

Литература/References

1. https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2023/.
2. <https://event.scardio.ru/event/online/free/492>.
3. <https://medsoftpro.ru/kalkulatory/score2-scale.html>.
4. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/>.
5. Клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике». Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2019; 18 (1): 5–66.
[Clinical recommendations «Comorbid pathology in clinical practice». Cardiovascular therapy and prevention. 2019; 18 (1): 5–66. (In Russ.)]

6. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», 2019. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf. [Clinical recommendations «Arterial hypertension in adults», 2019 (In Russ.)] https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf.
7. Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 302 (2): 237-27.
8. Nixon R. M., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-775.
9. Ангиаканд: инструкция к применению. [Angiakand: instructions for use. (In Russ.)] https://medi.ru/instrukciya/angiakand_410/.
10. Granger C. B., McMurray J. J., Yusuf S., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772-776.
11. Saxby B. K., Harrington F., Wesnes K. A., McKeith I. G., Ford G. A. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*. 2008; 70 (19 Pt. 2): 1858-1866.
12. Фозинап: инструкция к применению. https://medi.ru/instrukciya/fozinap_132/ [Fosinap: instructions for use. (In Russ.)] https://medi.ru/instrukciya/fozinap_132/
13. Marin R., Ruilope L. M., Aljama P., et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J. Hypertension*. 2001; 19: 1871-1876.
14. Карпов Ю. А., Мареев В. Ю., Чазова И. Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект Три Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). *Сердечная недостаточность*, 2003; 5 (4): 2-6. [Karpov Yu. A., Mareev V. Yu., Chazova I. E. Russian programs assessing efficacy of fosinopril treatment in patients with arterial hypertension and heart failure. Three F Project (FLAG, FASON, FAGOT). *Serdechnaya nedostatochnost*. 2003; 5 (4): 2-6. (In Russ.)]
15. Brown E. J., Chew P. H., MacLean A., et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Fosinopril Heart Failure Study Group. Am. J. Cardiol.* 2015; 75 (8): 596-600.
16. 10 ведущих причин смерти в мире. Всемирная организация здравоохранения. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 14.05.23). [10 leading causes of death in the world. *Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya*. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed: 14.05.23). (In Russ.)]
17. Ларина В. Н., Самородская И. В. Хронические коронарные синдромы: рекомендации по диагностике и лечению (Европейское общество кардиологов, 2019). *Лечебное дело*. 2019; 4: 1-10. [Larina V. N. and Samorodskaya I. V. Chronic Coronary Syndromes: Guidelines for the Diagnosis and Management (European Society of Cardiology, 2019). *Lechebnoe delo*. 2019; 4: 1-10. (In Russ.)]
18. EUROASPIRE V European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes. <https://www.escardio.org/Research/Registries-&-surveys/Observational-research-programme/euroaspire-v>.
19. Депренорм®ОД: инструкция к применению. https://medi.ru/instrukciya/deprenorm-od_19358/. [Deprenorm®OD: instructions for use. (In Russ.)] https://medi.ru/instrukciya/deprenorm-od_19358/.
20. Депренорм®МВ: инструкция к применению. https://medi.ru/instrukciya/deprenorm-mb_9369/. [Deprenorm®MB: instructions for use. (In Russ.)] https://medi.ru/instrukciya/deprenorm-mb_9369/.
21. Frishman W. H. *Cardiology in review*. 2007; 15: 257-263.

Сведения об авторе:

Белокрылов Иван Александрович, научный сотрудник
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Научно-практический центр специализированной
медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого;
119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38;
ivan_belokrylov@mail.ru

Information about the author:

Ivan Belokrylov, Researcher of the State Budgetary Healthcare
Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care
for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky; 38 Aviatorov str.,
Moscow, 119620, Russia; ivan_belokrylov@mail.ru

Поступила/Received 25.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.11.2023

Принята в печать/Accepted 29.11.2023

МЫ ДЕЛАЕМ СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВА ДОСТУПНЫМИ

ДЕПРЕНОРМ® ОД

Таблетки 70 мг №60, №30
(триметазидин)

Первый отечественный
триметазидин однократного
применения¹: одна таблетка
70 мг - 1 раз в день²



ЛП-002091

АНГИАКАНД®

Таблетки 8 мг, 16 мг, 32 мг №28
(кандесартан)

Превосходит другие
сартаны по длительности
и силе антигипертензивного
эффекта^{3,4}



ЛП-001890

ФОЗИНАП®

Таблетки 10 мг и 20 мг №28
(фозиноприл)

Баланс эффективности
и безопасности у пациентов
с артериальной
гипертензией



ЛСР-000834/10

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru> ² Инструкция по медицинскому применению препарата Депренорм® ОД
таблетки с пролонгированным высвобождением 70мг, РУ ЛП-002091 (дата переоформления 25.07.2022),
с учетом изменений 1-3. ³ Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interaction: in vitro evidence for
insurmountable antagonism and inverse agonism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 302 (2): 237-57.
⁴ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in
the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.



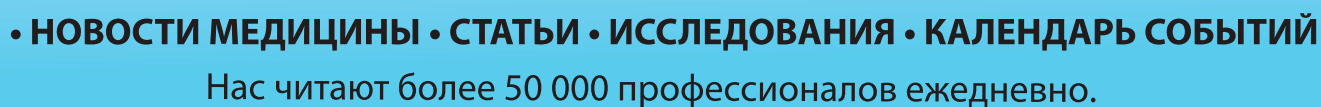
ЗАО «Канонфарма продакшн» 141100, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РЕКЛАМА

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Эндоскопические исследования при болезнях органов пищеварения в условиях пандемии COVID-19	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «Эндоскопия», «гастроэнтерология», «колопроктология», «онкология», «организация здравоохранения и общественное здоровье», «хирургия»	25.12-29.12	1 нед
Алгоритмы и протоколы ведения больных с сердечной недостаточностью	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «кардиология», «лечебное дело», «терапия», «общая врачебная практика (семейная медицина)»	18.12-20.12	3 дня
Боль в позвоночнике. Мультидисциплинарный алгоритм диагностики и лечения	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «неврология», «терапия», «лечебное дело», «общая врачебная практика (семейная медицина)»	18.12-19.12	2 дня
Актуальные вопросы аллергологии	РНИМУ, кафедра пульмонологии ФДПО, Москва	Аллергологи, иммунологи	18.12-22.12	1 нед
COVID-19: клиника, диагностика, лечение, профилактика	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, врачи других специальностей	18.12-22.12	1 нед
Неврогенные головные боли и болевые синдромы лица	МГМСУ, кафедра нервных болезней стоматологического факультета, Москва	Неврологи, врачи других специальностей	18.12-22.12	1 нед
Современный руководитель организации здравоохранения	МГМСУ, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, Москва	Специалисты в области организации здравоохранения и общественного здоровья	18.12-22.12	1 нед
Патология и функциональная диагностика нейромышечной системы. Исследование функции жевательных мышц	МГМСУ, кафедра ортопедической стоматологии и гнатологии, Москва	Стоматологи-ортопеды, неврологи	18.12-22.12	1 нед
Паллиативная медицинская помощь пациентам с хронической болью	МГМСУ, кафедра паллиативной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	18.12-22.12	1 нед
Полипругазия в лечебно-профилактической организации: проблема и решения	РМАНПО, кафедра клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, Москва	Клинические фармакологи, врачи лечебных специальностей	18.12-23.12	1 нед
Мультидисциплинарный подход в реабилитации пациентов наркологического профиля	РМАНПО, кафедра наркологии терапевтического факультета, Москва	Психиатры-наркологи, психотерапевты, медицинские (клинические) психологи	18.12-30.12	2 нед



Подписывайтесь и не пропускайте главное!



Хроническая спонтанная крапивница: решенная проблема или серьезный вызов?

Хроническая крапивница



Хроническая крапивница серьезно ухудшает качество жизни

5-6/10 пациентов страдают от эпизодов ангиоотека^{2,9}

5/10 пациентов имеют тяжелое и средней тяжести течение заболевания^{2,9}


Депрессия (**32,8%**) и тревога (**50,9%**)^{2,7-10}


Проблемы со сном (**58,0%**)^{2,7-10}


Снижение социальной активности (**67,1%**)^{2,7-10}

Цель терапии ХСК – достижение полного контроля над симптомами заболевания¹

60% пациентов с ХСК продолжают испытывать симптомы, несмотря на лечение Н1-АГП второго поколения в стандартных дозах¹¹

Омализумаб рекомендуется в качестве второй линии терапии ХСК в соответствии с новым международным руководством по крапивнице^{1**}

Клинические рекомендации МЗ РФ по Крапивнице 2023 г. рекомендуют добавить омализумаб во второй линии терапии с целью полного или частичного устранения волдырей и кожного зуда¹².

*Аутоиммунитет I типа (аутоаллергия) и аутоиммунитет IIb типа (образование аутоантител, активирующих тучные клетки); **Международное руководство EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI по определению, классификации, диагностике и лечению крапивницы. Данное руководство создано по инициативе секции дерматологии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (The Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN)), центром компетенции и передового опыта по ведению крапивницы и ангиотека (Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence (UCAREs and ACAREs)), Европейского дерматологического форума (The European Dermatology Forum (EDF; EuroGuiDerm)), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации аллергии, астмы и клинической иммунологии (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI)).

ХСК – хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница; ХИндК – хроническая индуцированная крапивница; АГП – антигистаминный препарат

1. Zuberbier T, et al. Allergy. 2021; Epub-ahead. 2. Maurer M, et al. Allergy. 2011;66:317–30. 3. Lee SJ, et al. Allergy, asthma & immunology research. 2017;9(3):212–219. 4. Grewe J, Bernstein J. Expert Review of Clinical Immunology. 2017;13(4):311–318. 5. Fricke J, et al. Allergy. 2020;75(2):423–432. 6. Maurer M, et al. Allergy. 2017;72(12):2005–2016. 7. Kang MJ, et al. Annals of dermatology. 2009;21(3):226–229. 8. Silveiras M, et al. Revista da Associação Médica Brasileira. 2011;57(5):577–582. 9. Balp M-M, et al. The Patient-Patient-Centered Outcomes Research. 2015;8(6):551–558. 10. Özkan M, et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2007;99(1):29–33. 11. Guillen-Aguinaga S, et al. British Journal of Dermatology. 2016;175(6):1153–1165. 12. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/264_2 Клинические рекомендации МЗ РФ. Крапивница. ID 264.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма». 125315, г. Москва, пр-кт Ленинградский, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967 12 70. Факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.ru

688745/XOL/Al/08.2023/0